MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrCELEXAMD

bromhydrate de citalopram

Comprimés, 10, 20 et 40 mg de citalopram (libre), voie orale

Antidépresseur

Lundbeck Canada Inc.
2600, boul. Alfred-Nobel
Bureau 400
St-Laurent, QC
H4S 0A9

Date d'approbation initiale :
1999, 02, 05

Date de révision :
2022, 04, 05

Numéro de contrôle de la présentation : 253406

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique	12/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes	12/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	12/2021

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CELEXA (bromhydrate de citalopram) est indiqué pour :

- le soulagement des symptômes de la dépression chez les adultes.

Le taux de rechute était significativement plus bas chez les patients recevant CELEXA que chez les patients recevant un placebo dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo qui ont été réalisées sur une période de 24 semaines chez des patients qui avaient répondu à 6 ou 8 semaines de traitement symptomatique par CELEXA (voir 14.2 Résultats des études). Néanmoins, le médecin qui opte pour un traitement prolongé par CELEXA doit périodiquement réévaluer l'intérêt du traitement à long terme chez son patient.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : CELEXA n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les résultats des essais cliniques et l'expérience clinique semblent indiquer que l'utilisation de CELEXA chez des personnes âgées est associée à des différences d'innocuité et d'efficacité (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Personnes âgées; et 7.1.4 Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

- CELEXA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au bromhydrate de citalopram ou à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

- **Inhibiteurs de la monoamine oxydase**
  Des réactions graves ont été signalées chez des patients qui recevaient en concomitance un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) et un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou du moclobémide, un IMAO réversible, et chez des patients qui ont commencé à prendre un IMAO peu de temps après avoir mis fin à leur traitement par un ISRS (voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Inhibiteurs de la monoamine oxydase). L'administration concomitante d'un ISRS et d'un IMAO a été associée à des réactions indésirables graves, parfois mortelles, notamment : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations des signes vitaux, et altération de l'état mental, y compris une agitation extrême progressant vers le delirium et le coma. Dans certains cas, les symptômes étaient évocateurs d'un syndrome sérotoninergique.

  Il est donc recommandé de ne pas prescrire le citalopram en association avec un IMAO ou d'attendre 14 jours après l'arrêt d'un traitement par un IMAO (y compris le linézolide, un antibiotique inhibant la monoamine oxydase de manière non sélective et réversible, ainsi que le bleu de méthylène, un IMAO) avant d'amorcer un traitement par le

citalopram. De même, un délai de 14 jours après l'arrêt d'un traitement par le citalopram doit s'écouler avant le début d'un traitement par un IMAO.

- **Pimozide**
  Le citalopram ne doit pas être administré en concomitance avec le pimozide, un antipsychotique, car les résultats d'une étude comparative sur le citalopram indiquent que l'usage concomitant des deux médicaments est associé à un risque accru d'allongement de l'intervalle QTc par rapport au pimozide administré seul. Cette interaction pharmacodynamique apparente est survenue en l'absence d'une interaction pharmacocinétique cliniquement significative; on ignore le mécanisme en cause (voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Médicaments qui allongent l'intervalle QT).

- **Allongement de l'intervalle QT**
  CELEXA est contre-indiqué en présence d'un allongement connu de l'intervalle QT ou d'un syndrome du QT long congénital (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT et torsade de pointes; 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché; 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Médicaments qui allongent l'intervalle QT; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; et 5 SURDOSAGE).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **Enfants :** CELEXA n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation).
- **Femmes enceintes :** CELEXA ne doit pas être employé pendant la grossesse à moins que les bienfaits ne l'emportent nettement sur les risques, surtout au troisième trimestre vu les répercussions sur la santé du nouveau-né. Voir 7.1.1 Femmes enceintes.
- **Personnes âgées :** La dose utilisée doit être plus faible. Les patients âgés doivent être informés du risque accru de chute. Les femmes âgées sont exposées à un risque accru d'hyponatrémie et de SIADH. Voir 7.1.4 Personnes âgées.
- **Diminution de la posologie :** Une dose quotidienne initiale plus faible (10 mg) et la dose quotidienne maximale (20 mg) doivent être utilisées chez :
  - les patients âgés;
  - les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée;
  - les métaboliseurs lents au niveau de la CYP2C19 ou les patients prenant de la cimétidine, de l'oméprazole ou un inhibiteur de la CYP2C19 en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT.
- **La prudence est de mise chez les patients présentant :**
  - une insuffisance hépatique sévère;
  - une insuffisance rénale sévère;
  - une bradycardie préexistante.

- **Interactions (**Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)
  - Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (contre-indiqués) ne doivent pas être administrés en concomitance. Il doit y avoir un intervalle d'au moins 14 jours après ou avant la prise d'un IMAO.
  - Le pimozide (contre-indiqué) ou l'escitalopram ne doivent pas être administrés en concomitance.

- o Le médicament doit être évité ou utilisé avec prudence si le patient prend en concomitance :
  - d'autres médicaments pour le SNC;
  - d'autres agents sérotoninergiques,
  - des médicaments qui allongent l'intervalle QT;
  - des médicaments qui agissent sur la fonction plaquettaire; ou
  - des médicaments qui causent une hyponatrémie; ou
  - de l'alcool.
- **Diminution graduelle de la posologie.** La prise du médicament ne doit pas être arrêtée soudainement. Lorsque le médecin décide de diminuer la dose d'un ISRS ou de mettre fin au traitement par un ISRS, il doit le faire graduellement et être à l'affût des symptômes de retrait.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes (< 65 ans)

CELEXA doit être administré 1 fois/jour, le matin ou le soir, avec ou sans nourriture :

- Dose habituelle chez l'adulte : 20 mg/jour, par voie orale.
- Augmentation de la dose : il faut habituellement augmenter la dose à intervalles d'au moins une semaine.
- Dose maximale : 40 mg/jour (au besoin, et si elle est bien tolérée), vu le risque d'allongement de l'intervalle QT.
- Il faut utiliser la plus faible dose efficace et la réévaluer périodiquement.

Traitement d'entretien

L'évaluation de CELEXA dans le cadre de 2 études comparatives avec placebo a révélé que l'effet antidépresseur se maintenait pendant des périodes atteignant 24 semaines, après 6 ou 8 semaines de traitement initial (total de 32 semaines) (voir 14.2 Résultats des études). Lors de l'étude à doses variables, la vaste majorité des patients recevaient 20 ou 40 mg/jour, tant à 12 qu'à 24 semaines. Le traitement d'entretien doit faire appel à la plus faible dose efficace et le médecin doit réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement.

Passage d'un IMAO à CELEXA ou de CELEXA à un IMAO

Il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption d'un traitement par un IMAO et le début d'un traitement par CELEXA. De même, il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption d'un traitement par CELEXA et le début d'un traitement par un IMAO (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, Inhibiteurs de la monoamine oxydase).

Arrêt du traitement par CELEXA

Les effets indésirables sont fréquents au cours des premiers jours suivant l'arrêt du traitement par un ISRS et sont aussi signalés après l'oubli d'une dose ou une diminution de la dose.

- L'arrêt du traitement ne doit pas être abrupt. Il est recommandé de diminuer la dose graduellement sur une période d'au moins 1 à 2 semaines, voire de quelques mois (au besoin, selon la réponse du patient) afin de réduire le risque de symptômes de retrait.
- Lorsqu'il arrête le traitement ou qu'il en diminue la posologie, le médecin doit surveiller le patient et être à l'affût des symptômes de retrait.

- Si la diminution de la dose ou l'arrêt du traitement causent des symptômes intolérables, la modification de la dose doit être fonction de la réponse clinique du patient.

Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Symptômes de retrait, Abandon du traitement par le citalopram; et 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Effets indésirables secondaires à l'abandon du traitement (ou à une diminution de la dose).

Populations particulières

- **Enfants (< 18 ans)**
  Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique.

- **Personnes âgées (≥ 65 ans)**
  Une demi-vie plus longue et une clairance moindre ont été démontrées au sein de la population âgée; on devrait donc envisager de prescrire des doses plus faibles et une dose maximale plus faible. On peut envisager une dose de départ de 10 mg/jour, que l'on augmentera progressivement selon les besoins et la tolérabilité. Chez la plupart des sujets âgés, on recommande une dose unique quotidienne de 20 mg par voie orale. Certains patients peuvent répondre à la dose de 10 mg/jour (voir 7.1.4 Personnes âgées). Au besoin, la dose peut être portée à un maximum de 20 mg/jour pour autant que le patient tolère bien l'augmentation. Comme c'est le cas pour d'autres ISRS, la prudence s'impose quand on traite des femmes âgées pouvant être plus vulnérables à des effets indésirables comme l'hyponatrémie et le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/Métabolisme; et Rénal, Hyponatrémie. Voir aussi 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées.

- **Insuffisance hépatique**
  En cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, on doit s'en tenir aux doses les plus faibles de l'éventail posologique. On recommande donc d'amorcer le traitement par une dose quotidienne unique de 10 mg. Le clinicien pourra ensuite augmenter cette dose en fonction de la réponse du patient, selon son bon jugement. Chez l'insuffisant hépatique, on recommande une dose maximale de 20 mg/jour (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique, Insuffisance hépatique). En présence d'une atteinte hépatique sévère, l'utilisation du citalopram commande une prudence encore plus grande.

- **Insuffisance rénale**
  Aucun ajustement posologique ne s'impose en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée. Vu l'absence de données quant aux effets de CELEXA sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en présence d'insuffisance rénale grave, CELEXA doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

- **Métaboliseurs lents au niveau de la CYP2C19**
  Si le patient est un métaboliseur lent au niveau de l'isoenzyme CYP2C19, on recommande de lui prescrire une dose quotidienne de 10 mg pendant les 2 premières semaines de traitement. Selon la réponse du patient, cette dose pourra être portée à un maximum de 20 mg/jour (voir 10.3 Pharmacocinétique,

Métabolisme). La dose maximale recommandée de CELEXA est aussi de 20 mg/jour chez les patients qui reçoivent en concomitance un inhibiteur de la CYP2C19 (p. ex., la cimétidine) à cause du risque d'allongement de l'intervalle QT.

4.4 Administration

CELEXA doit être administré 1 fois/jour, le matin ou le soir, avec ou sans nourriture.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, il doit omettre la dose ratée et prendre la dose suivante au moment prévu.

5 SURDOSAGE

Lors des essais cliniques sur le citalopram (racémate), on a fait état de surdoses allant jusqu'à 2000 mg, mais aucun de ces cas n'a été mortel. Tous les patients se sont rétablis. Des torsades de pointes ont été signalées après la mise en marché chez des patients qui avaient ingéré des surdoses de CELEXA (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT et torsade de pointes; 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché; 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Médicaments qui allongent l'intervalle QT; et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Lorsqu'elles étaient précisées, ces surdoses étaient de l'ordre de 800 à 1000 mg.

On dispose de peu de données cliniques détaillées sur la prise de surdoses de citalopram, sans compter que dans de nombreux cas, il y a eu prise concomitante d'une surdose d'autres médicaments ou d'alcool. Certes, on a signalé des surdosages mortels lors de la prise de citalopram seul, mais dans la majorité des cas, il y avait surdosage concomitant d'autres médicaments. Parmi les surdosages signalés après la commercialisation, certains ont entraîné la mort chez des patients recevant uniquement le citalopram alors que d'autres n'ont pas été mortels malgré l'administration de doses atteignant 5200 mg.

Bien que la plupart des patients se soient remis du surdosage sans séquelles, 3 cas mortels *liés à une surdose de citalopram (racémate) seul ont été signalés (doses : 2800 mg, 2880 mg et 3920 mg)*.

Des cas mortels de syndrome sérotoninergique ont été signalés chez des patients qui avaient ingéré des surdoses de moclobémide (Manerix[MD]) et CELEXA (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Toxicité sérotoninergique /Syndrome malin des neuroleptiques [SMN]). Les concentrations plasmatiques de moclobémide se situaient entre 16 et 90 mg/L (éventail thérapeutique : 1 à 3 mg/L) et celles de CELEXA, entre 0,3 et 1,7 mg/L (concentration thérapeutique : 0,3 mg/L). C'est donc dire qu'une dose relativement faible de CELEXA administrée avec une surdose de moclobémide comporte un risque important pour le patient.

On a observé les symptômes suivants après la prise d'une surdose de citalopram : agitation, arythmie auriculaire et ventriculaire, bradycardie, bloc de branche, arrêt cardiaque, confusion, convulsions, coma, cyanose, étourdissements, altérations de l'ECG, hyperventilation, hypotension, hypertension, perte de conscience, mydriase, nausées, allongement du complexe QRS, allongement de l'intervalle QT, rhabdomyolyse, crise convulsive, syndrome sérotoninergique, somnolence, stupeur, transpiration, tachycardie, torsade de pointes, tremblements et vomissements.

Prise en charge du surdosage

Dégager les voies respiratoires afin d'assurer une ventilation et une oxygénation appropriées. Un lavage gastrique et l'utilisation de charbon activé doivent être envisagés. Le lavage gastrique doit être effectué le plus tôt possible après l'ingestion de la substance. On recommande de surveiller la fonction cardiaque et les signes vitaux, de soulager les symptômes et de recourir à des mesures générales de soutien. Il n'existe aucun antidote spécifique de CELEXA.

Il est souhaitable de surveiller l'ECG en cas de surdosage.

Étant donné le fort volume de distribution de CELEXA, il est peu probable qu'une diurèse forcée, la dialyse, l'hémoperfusion et une transfusion totale soient bénéfiques.

Dans la prise en charge du surdosage, l'ingestion de plusieurs médicaments est une possibilité qu'il faut envisager.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	• comprimé/10 mg de citalopram libre (12,49 mg sous forme de sel) • comprimé/20 mg de citalopram libre (24,98 mg sous forme de sel) • comprimé/40 mg de citalopram libre (46,96 mg sous forme de sel)	Amidon de maïs, cellulose microcristalline, copovidone, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, glycérine, hypromellose, lactose monohydraté, polyéthylèneglycol 400, stéarate de magnésium.

CELEXA est disponible sous forme de comprimés blancs pelliculés :

10 mg : Un comprimé rond, blanc, pelliculé, portant les inscriptions « CL » d'un côté, contient 10 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram). Offerts en plaquette alvéolée de 30 comprimés et en flacon de 100 comprimés.

20 mg : Un comprimé ovale, blanc, sécable, pelliculé, portant les inscriptions « C » et « N » de part et d'autre de la rainure, contient 20 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram). Offerts en plaquette alvéolée de 7, 14 et 30 comprimés et en flacon de 100 et 250 comprimés.

40 mg : Un comprimé ovale, blanc, sécable, pelliculé, portant les inscriptions « C » et « R » de part et d'autre de la rainure, contient 40 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram). Offerts en plaquette alvéolée de 30 comprimés et en flacon de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

RISQUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, VOIRE D'AUTOMUTILATION :

- **Enfants : Données tirées d'essais cliniques comparatifs avec placebo**

  Des analyses récentes de bases de données d'essais cliniques sur l'innocuité des ISRS et des autres antidépresseurs de nouvelle génération laissent supposer que l'utilisation de ces médicaments chez des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotifs et peut-être même comporter un risque accru d'idées et de comportements suicidaires par rapport à un placebo.

  Le petit nombre de patients dans les bases de données d'essais cliniques et la variabilité des taux enregistrés dans les groupes placebo ne permettent pas de tirer des conclusions fiables quant à l'innocuité relative de ces médicaments.

- **Adultes et enfants : Données supplémentaires**

  Lors d'essais cliniques et de programmes après la mise en marché d'ISRS et d'autres antidépresseurs de nouvelle génération – lesquels essais ou programmes englobaient à la fois des enfants et des adultes – on a signalé des effets indésirables sévères de type agitation couplés à des actes d'automutilation ou à des comportements agressifs à l'égard d'autrui. Ces effets indésirables de type agitation sont les suivants : acathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, agressivité, dépersonnalisation. Dans certains cas, ces effets indésirables sont apparus plusieurs semaines après le début du traitement.

  Il est conseillé de suivre rigoureusement l'état clinique du patient, peu importe son âge, afin de déceler les idées suicidaires ou tout autre indice du risque de comportement suicidaire. Cette surveillance inclut les changements comportementaux et émotifs de type agitation.

  La FDA a publié une méta-analyse d'essais cliniques avec placebo sur l'emploi d'antidépresseurs chez des adultes de 18 à 24 ans atteints de troubles psychiatriques selon laquelle les antidépresseurs augmentent le risque de comportement suicidaire par rapport au placebo.

<u>Symptômes de retrait</u>

Les effets indésirables sont fréquents lorsque la dose d'un ISRS est abaissée ou que le traitement par un ISRS prend fin, surtout si l'arrêt est soudain. Les réactions signalées le plus souvent à l'arrêt du traitement sont les suivantes : étourdissements, troubles sensoriels (y compris les paresthésies [p. ex., sensation de chocs électriques]), troubles du sommeil (y compris l'insomnie et les rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements et céphalées. Voir une liste plus complète sous 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, <u>Effets indésirables secondaires à l'abandon du traitement (ou à une diminution de la dose</u>).

Habituellement, les symptômes de retrait se manifestent dans les quelques jours qui suivent l'arrêt du traitement, mais on a signalé de rares cas où l'oubli d'une dose avait provoqué leur apparition.

Le risque d'apparition de ces symptômes est fonction de plusieurs facteurs, notamment la durée du traitement, la posologie et le rythme auquel on réduit la dose.

Ces symptômes sont généralement légers ou modérés, mais ils peuvent être sévères chez certains patients.

En règle générale, ces symptômes se résorbent spontanément dans un délai de 2 semaines, mais ils peuvent persister de 2 à 3 mois, voire davantage, chez certains patients.

Abandon du traitement par le citalopram

Le traitement par un ISRS, y compris le citalopram, ou d'autres antidépresseurs de nouvelle génération, ne doit PAS être arrêté soudainement en raison du risque d'apparition de symptômes de retrait.

Dans la mesure du possible, le traitement par CELEXA doit être arrêté graduellement sur une période de plusieurs semaines ou mois.

Il faut surveiller les patients en étant à l'affût de symptômes qui pourraient être associés à l'arrêt du traitement. Si des symptômes intolérables surviennent après une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement, on doit ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Effets indésirables secondaires à l'abandon du traitement [ou à une diminution de la dose]; et 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Arrêt du traitement par CELEXA).

Traitement par le citalopram pendant la grossesse – Effets sur les nouveau-nés

Lors d'études sur la reproduction chez l'animal, on a constaté qu'à des doses supérieures aux doses thérapeutiques chez l'être humain, le citalopram avait des effets délétères, notamment tératogènes, sur le développement embryonnaire, fœtal et postnatal (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour la reproduction et le développement). Comme on n'a pas mené d'études en bonne et due forme chez la femme enceinte, on ne devrait prescrire du citalopram pendant la grossesse que si les bienfaits éventuels du traitement l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Des cas rapportés après la mise en marché indiquent que quelques nouveau-nés exposés à un ISRS et à d'autres antidépresseurs vers la fin du troisième trimestre ont eu des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire et une alimentation par gavage. Ces complications peuvent survenir dès l'accouchement. Lorsqu'il prescrit du citalopram à une patiente enceinte pendant le troisième trimestre, le médecin doit soupeser soigneusement les risques en regard des bienfaits éventuels du traitement (voir 7.1.1 Femmes enceintes et 7.1.2 Allaitement).

Cancérogenèse et mutagenèse

Les données obtenues chez les animaux figurent sous 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Génotoxicité et Cancérogénicité.

Cardiovasculaire

Utilisation chez les patients souffrant de troubles cardiaques
Le citalopram n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique chez des patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de troubles cardiaques instables. Les patients souffrant de tels troubles étaient généralement exclus des études cliniques précédant la commercialisation.

Lors d'études cliniques, CELEXA a entraîné une diminution légère, mais statistiquement significative, de la fréquence cardiaque (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Diminution de la fréquence cardiaque). Par conséquent, la prudence s'impose lorsque le citalopram est administré à des patients dont la fréquence cardiaque est déjà lente.

Allongement de l'intervalle QT et torsade de pointes
CELEXA peut entraîner un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. (Voir 2 CONTRE-INDICATIONS, Allongement de l'intervalles QT; 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché; 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Médicaments qui allongent l'intervalle QT; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; et 5 SURDOSAGE).

Des torsades de pointes, des épisodes de fibrillation ventriculaire, des arrêts cardiaques et des morts subites ont été signalés après la mise en marché de CELEXA. La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire polymorphe. En général, le risque de torsade de pointes augmente parallèlement à l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QT/QTc imputable au traitement médicamenteux. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou se manifester par des étourdissements, des palpitations, des syncopes ou des crises convulsives. Si elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et la mort subite cardiaque.

On a réalisé un essai croisé à double insu avec randomisation chez des sujets sains (N=119) afin d'examiner, comparativement à un placebo et en présence d'un agent de validation, les effets du citalopram à raison de 20 mg/jour et de 60 mg/jour sur les intervalles à l'ECG (intervalle QTcNi modifié à l'aide d'une formule de correction individuelle) lorsqu'il était administré selon un schéma à doses multiples progressives (9 jours à 20 mg/jour, 4 jours à 40 mg/jour, 9 jours à 60 mg/jour). L'écart moyen maximal (borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 %) par rapport au groupe placebo se chiffrait à 8,5 (10,8) et à 18,5 (21,0) ms pour le citalopram à 20 mg et à 60 mg, respectivement. L'effet de la dose de 40 mg/jour n'a pas été étudié, mais on prévoit qu'il serait d'environ 13 ms (valeur estimée selon l'intervalle QTcNI).

- CELEXA ne doit pas être administré à une dose supérieure à 40 mg/jour.
- Chez les métaboliseurs lents au niveau de la CYP2C19 ou les patients qui prennent de la cimétidine ou un inhibiteur de la CYP2C19 en concomitance, CELEXA ne doit pas être administré à une dose supérieure à 20 mg/jour.
- Une hypokaliémie et une hypomagnésémie doivent être corrigées avant le début du traitement et faire l'objet d'un dépistage périodique.
- Il est recommandé de surveiller l'ECG chez les patients présentant des facteurs de risque de torsade de pointes, comme une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus du myocarde récent, une bradyarythmie, chez les patients qui prennent en concomitance des médicaments qui allongent l'intervalle QT et chez ceux dont le métabolisme serait altéré, p. ex. les insuffisants hépatiques.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Lors d'études réalisées chez des volontaires en bonne santé, CELEXA dosé à 40 mg/jour n'a pas altéré la fonction cognitive ni le rendement psychomoteur. Cependant, les psychotropes

peuvent altérer le jugement, la pensée ou les capacités motrices. Il faut donc déconseiller aux patients de conduire un véhicule ou de manier des machines dangereuses avant d'être raisonnablement certains de l'absence d'effets négatifs de CELEXA à cet égard.

Endocrinien/métabolisme

Patients diabétiques
CELEXA n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique chez des diabétiques, puisque le diabète était un critère d'exclusion des études cliniques. Bien que 13 patients aient reçu de l'insuline pendant les études, le nombre est trop faible pour déterminer si CELEXA modifie la réponse à l'insuline. De rares cas d'hypoglycémie ont été signalés. Les ISRS peuvent altérer l'équilibre glycémique (hypoglycémie et hyperglycémie) chez un patient diabétique. CELEXA doit être utilisé avec prudence chez les diabétiques qui prennent de l'insuline ou d'autres antidiabétiques.

Hématologique

Saignements anormaux
La prise d'ISRS et d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), dont CELEXA, peut augmenter le risque de survenue d'un épisode hémorragique en perturbant l'agrégation plaquettaire. Le risque peut être encore plus grand si le patient prend en concomitance de l'acide acétylsalicylique (AAS), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de la warfarine ou d'autres anticoagulants. On a démontré, par des cas isolés et des études épidémiologiques (études cas/témoins et études de cohortes), qu'il existait un lien entre la prise d'agents qui nuisent au recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies digestives. Les épisodes hémorragiques associés à la prise d'ISRS et d'IRSN allaient de l'ecchymose à l'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital, en passant par les hématomes, les épistaxis et les pétéchies.

Les ISRS/IRSN, dont CELEXA, peuvent augmenter le risque d'hémorragie post-partum (voir 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes, Complications à la suite d'une exposition aux ISRS vers la fin du troisième trimestre de grossesse).

On doit prévenir les patients du risque d'hémorragie associé à l'usage concomitant de CELEXA et d'AINS, d'AAS ou d'autres médicaments ayant des effets sur la coagulation (voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Médicaments agissant sur la fonction plaquettaire (p. ex., AINS, AAS et autres anticoagulants). La prudence est conseillée chez les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques ou des facteurs de prédisposition (p. ex., thrombocytopénie).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique
Chez l'insuffisant hépatique, on a observé une diminution significative de la clairance de même qu'une augmentation significative des concentrations plasmatiques et de la demi-vie d'élimination de CELEXA (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique). Par conséquent, en présence d'insuffisance hépatique, on recommande d'utiliser CELEXA avec prudence et de réduire la dose maximale (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance hépatique).

Musculo-squelettique

Risque de fracture osseuse
Des études épidémiologiques mettent en lumière un risque accru de fracture osseuse après exposition à certains antidépresseurs, y compris les ISRS et les IRSN. Ce dernier est, semble-t-il, plus élevé en début de traitement, mais on a observé une hausse significative du risque à

des stades plus avancés du traitement. On doit donc prendre en compte la possibilité d'une fracture pendant un traitement par CELEXA. Si le patient est âgé ou particulièrement vulnérable aux fractures osseuses, il faudra le mettre en garde contre les effets indésirables qui augmentent le risque de chute, tels que les étourdissements et l'hypotension orthostatique, surtout au début du traitement, mais aussi peu après le retrait du médicament. Des données préliminaires tirées d'études d'observation révèlent un lien entre les ISRS/IRSN et la faible densité minérale osseuse chez les hommes et les femmes d'un certain âge. D'ici à la parution d'autres données, on ne saurait exclure la possibilité qu'un traitement au long cours par des ISRS/IRSN, y compris CELEXA, diminue la densité minérale osseuse, ce qui pourrait poser un problème chez le patient atteint d'ostéoporose ou très vulnérable aux fractures osseuses.

Neurologique

Crises convulsives

CELEXA n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique chez des patients souffrant de crises convulsives, puisque ces patients étaient exclus de la recherche clinique précédant la commercialisation de CELEXA. Lors des études cliniques, on a observé des crises convulsives chez 0,25 % des patients recevant CELEXA et chez 0,23 % des patients recevant un placebo. Comme pour les autres antidépresseurs, CELEXA doit être employé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives. L'apparition de crises convulsives commande l'arrêt du traitement.

Toxicité sérotoninergique /Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Il est arrivé, quoique rarement, qu'une toxicité sérotoninergique – aussi connue sous le nom de syndrome sérotoninergique – soit associée à CELEXA, surtout en cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une hyperactivité du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, accès hypomaniaque). Selon les critères de Hunter, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsque, en présence d'au moins un agent sérotoninergique, l'un des symptômes ou signes suivants est observé :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou oculaire avec agitation ou diaphorèse;
- tremblements et hyperréflexie;
- hypertonie et température corporelle > 38 °C et clonus oculaire ou inductible.

De même, il est arrivé, quoique rarement, que le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) soit associé à CELEXA, surtout en cas d'utilisation concomitante d'un antipsychotique/ neuroleptique. Souvent, on observe un chevauchement des manifestations cliniques du SMN et de celles de la toxicité sérotoninergique, notamment une hyperthermie, une hypertonie, une altération de l'état mental et une instabilité du système nerveux autonome. Contrairement à la toxicité sérotoninergique, les patients atteints d'un SMN peuvent présenter une rigidité musculaire dite « en tuyau de plomb » et une hyporéflexie.

L'usage concomitant de CELEXA et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase, dont le linézolide et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène), est contre-indiqué (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). CELEXA doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant un autre médicament sérotoninergique ou un antipsychotique/neuroleptique. Si l'utilisation concomitante de CELEXA et d'un autre médicament sérotoninergique et/ou d'un antipsychotique/neuroleptique est cliniquement justifiée, il est conseillé de surveiller le patient de près, surtout en début de traitement et à chaque augmentation de dose (voir 9.4

Interactions médicament-médicament). La toxicité sérotoninergique et le SMN peuvent avoir des conséquences potentiellement mortelles. Si l'on suspecte une toxicité sérotoninergique ou un SMN, l'arrêt du traitement par CELEXA doit être envisagé.

Ophtalmologique

Glaucome à angle fermé
Comme les autres antidépresseurs, CELEXA peut causer une mydriase pouvant déclencher un glaucome aigu à angle fermé chez le patient dont les angles oculaires sont étroits. Les fournisseurs de soins de santé doivent donc aviser les patients qu'ils doivent obtenir immédiatement une attention médicale si une douleur oculaire, des changements visuels ou de l'œdème et des rougeurs oculaires ou périoculaires surviennent.

Psychiatrique

Suicide
La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements de nature suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à ce que le sujet parvienne à une rémission assez solide. Comme l'état du patient peut mettre plusieurs semaines à s'améliorer, il convient d'exercer une surveillance étroite jusqu'à ce que cette amélioration survienne. L'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter aux premiers stades du rétablissement. Par conséquent, les patients très à risque doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant toute la durée du traitement par CELEXA et devraient possiblement être hospitalisés. Afin de réduire le risque de surdosage, il est essentiel de prescrire la plus faible quantité de CELEXA compatible avec une bonne conduite du traitement.

Par ailleurs, d'autres troubles mentaux traités par le citalopram peuvent être associés à un risque accru d'événements de nature suicidaire. En outre, ces états peuvent côtoyer le trouble dépressif majeur. On devrait donc traiter ces troubles mentaux en prenant les précautions qui sont de rigueur lorsqu'on traite un trouble dépressif majeur.

Les patients qui ont des antécédents d'événements de nature suicidaire, tout comme ceux qui entretiennent des idées suicidaires assez tenaces avant le début du traitement, sont davantage vulnérables aux idées suicidaires et aux tentatives de suicide et devraient dès lors être surveillés de près pendant le traitement. De plus, le risque de comportement suicidaire pourrait être plus élevé chez les jeunes adultes.

On doit informer le patient (et son aidant) qu'ils doivent demeurer à l'affût de tels événements et consulter un médecin immédiatement si des symptômes de cette nature se manifestent.

(Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation).

Activation d'accès maniaques ou hypomaniaques
Lors d'études cliniques comparatives avec placebo, dont certaines incluaient des patients souffrant d'un trouble bipolaire, on a signalé des accès maniaques ou hypomaniaques chez 0,1 % des 1027 sujets recevant CELEXA comparativement à aucun des 426 sujets recevant un placebo. L'activation d'un accès maniaque ou hypomaniaque a aussi été rapportée chez un faible pourcentage de patients souffrant de troubles affectifs majeurs et recevant d'autres antidépresseurs commercialisés. La survenue d'un accès maniaque commande l'arrêt du traitement par CELEXA.

À l'instar de tous les médicaments efficaces contre la dépression, CELEXA doit être utilisé avec prudence en présence d'antécédents de manie. Le trouble dépressif majeur peut être la première manifestation d'un trouble bipolaire. La prise d'antidépresseurs seuls peut augmenter

le risque d'épisode maniaque chez les patients atteints du trouble bipolaire. Aussi doit-on, avant d'amorcer un traitement symptomatique de la dépression, évaluer le patient pour déterminer s'il pourrait souffrir d'un trouble bipolaire.

Électroconvulsivothérapie (ECT)
L'innocuité et l'efficacité de l'usage concomitant de CELEXA et de l'ECT n'ayant pas été évaluées, la prudence est de mise.

Rénal

Hyponatrémie
Dans de rares cas, CELEXA – tout comme d'autres ISRS – a été associé à une hyponatrémie et au syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). La majorité des patients visés étaient des personnes âgées; certains prenaient des diurétiques ou étaient, pour une autre raison, en état d'hypovolémie. Les femmes âgées, en particulier, semblent constituer un groupe à risque.

Insuffisance rénale
Aucun ajustement posologique ne s'impose en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée. Étant donné que l'on ne dispose d'aucune donnée quant aux effets de CELEXA sur les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), CELEXA doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

  Fertilité masculine
  Des études chez l'animal montrent que le citalopram peut modifier la qualité du sperme (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement, Fertilité). Des études de cas chez l'humain ont révélé que l'effet de certains ISRS sur la qualité du sperme était réversible. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez l'humain.

- **Fonction sexuelle**

  Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) peuvent causer des symptômes de dysfonction sexuelle. Les patients doivent être informés qu'il y a eu des cas de dysfonction sexuelle de longue durée, dont les symptômes ont persisté malgré l'arrêt du traitement par l'ISRS. Voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Dysfonctions sexuelles associées aux ISRS chez l'homme et la femme.

- **Risque tératogène**

  Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de CELEXA pendant la grossesse n'a pas été établie. Par conséquent, CELEXA ne doit pas être employé pendant la grossesse, à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent nettement sur les risques pour le fœtus.

Complications à la suite d'une exposition aux ISRS vers la fin du troisième trimestre de grossesse

Des cas rapportés après la mise en marché indiquent que quelques nouveau-nés exposés à un ISRS comme CELEXA et à d'autres antidépresseurs vers la fin du troisième trimestre ont eu des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire et une alimentation par gavage. Ces complications peuvent survenir dès l'accouchement. Les cas cliniques signalés faisaient état des symptômes suivants: détresse respiratoire, cyanose, apnée, crises convulsives, instabilité de la température corporelle, difficulté à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, agitation, irritabilité et pleurs constants. Ces caractéristiques sont évocatrices d'un effet toxique direct de l'ISRS ou d'un autre antidépresseur de nouvelle génération ou, possiblement, du syndrome de retrait du médicament. Il importe de souligner que, dans certains cas, le tableau clinique est compatible avec un syndrome sérotoninergique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Toxicité sérotoninergique /Syndrome malin des neuroleptiques [SMN]).

Lorsqu'il prescrit CELEXA à une patiente enceinte pendant le troisième trimestre, le médecin doit soupeser soigneusement les risques en regard des bienfaits éventuels du traitement.

Risque d'HTAPPN et exposition aux ISRS (dont CELEXA)
Des études épidémiologiques sur l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) ont révélé que l'emploi des ISRS (dont le citalopram) pendant la grossesse, surtout vers la fin de cette dernière, était associé à un risque accru d'HTAPPN. L'HTAPPN, dont la fréquence se situe à 1-2 naissance(s) vivante(s) sur 1000 dans la population générale, est associée à une morbimortalité néonatale appréciable. Une étude cas/témoin rétrospective menée chez 377 femmes dont le nouveau-né souffrait d'HTAPPN et 836 femmes dont le nouveau-né était en santé a permis d'établir que le risque d'apparition de l'HTAPPN était environ 6 fois plus grand chez les nouveau-nés exposés aux ISRS après la 20e semaine de grossesse que chez ceux qui n'avaient pas été exposés à un antidépresseur pendant la grossesse (risque relatif approché [OR, pour *odds ratio*] : 6,1; IC à 95 % : 2,2-16,8). Par ailleurs, une étude réalisée à partir des données du *Swedish Medical Birth Register* sur 831 324 bébés nés entre 1997 et 2005 a révélé un risque d'HTAPPN environ 2 fois plus élevé chez les femmes qui disaient avoir pris des ISRS pendant le premier trimestre de leur grossesse (ratio des risques : 2,4; IC à 95 % : 1,2-4,3) et environ 4 fois plus élevé chez les femmes qui disaient avoir pris des ISRS non seulement pendant le premier trimestre, mais aussi vers la fin de leur grossesse (risque relatif : 3,6; IC à 95 % : 1,2-8,3).

Des données d'observation indiquent un risque accru (moins de 2 fois) d'hémorragie post-partum après une exposition aux ISRS/IRSN dans le mois précédant la naissance (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Saignements anormaux).

7.1.2 Allaitement

L'innocuité de CELEXA pendant l'allaitement n'a pas été établie. CELEXA passe dans le lait humain. Par conséquent, CELEXA ne doit pas être prescrit à des mères qui allaitent, à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent nettement sur les risques pour le nourrisson, auquel cas ce dernier devra être surveillé de près.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : CELEXA n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Risque de changements

comportementaux et émotifs, voire d'automutilation).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Au sein de la population âgée, on recommande des doses plus faibles et une dose maximale plus faible (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Personnes âgées). Lors d'études cliniques précédant la commercialisation, 800 sujets âgés (≥ 65 ans) ont reçu CELEXA. Parmi ces patients, 298 étaient âgés de 75 ans ou plus. Lors d'une étude portant sur la pharmacocinétique (n=11, âge de 73 à 90 ans), on a observé une diminution substantielle de la clairance et une prolongation de la demi-vie. Lors d'une étude sur la pharmacocinétique portant sur des doses multiples, on a noté une augmentation d'environ 50 % de l'aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie du *S*-citalopram à l'état d'équilibre chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées). Lors d'une étude contrôlée par placebo d'une durée de 6 semaines, la dose finale était de 20 ou 30 mg/jour chez un nombre à peu près identique de sujets. Chez environ 5 % des patients, la dose finale était de 10 mg/jour (voir 14.2 Résultats des études).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans le cadre d'études cliniques précédant la commercialisation, 3652 patients ont reçu CELEXA pour le traitement de la dépression, dont 66 % de femmes et 34 % d'hommes. L'âge moyen était de 50 ans; 70 % des sujets avaient moins de 60 ans (30 % < 40 ans et 40 % de 40 à 59 ans) et 30 % avaient 60 ans ou plus. Les effets indésirables associés à CELEXA sont généralement bénins et transitoires. Ils s'atténuent habituellement au cours de la première ou de la deuxième semaine de traitement.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d’effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d’essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d’essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d’une utilisation réelle.

Effets indésirables observés lors d'études à court terme comparatives avec placebo

Effets indésirables menant à l'arrêt du traitement
Lors d'études cliniques de phase III à court terme (4 à 6 semaines) et comparatives avec placebo, 15,9 % des sujets (163 sur 1027) traités par CELEXA ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Le taux d'abandon dans le groupe placebo était de 7,7 % (33 sur 426).

Les effets indésirables associés à l'arrêt du traitement par CELEXA chez 1 % ou plus des patients, et dont la fréquence était au moins le double de celle du groupe placebo, étaient les suivants : nausées (4,1 % vs 0,0 %), insomnie (2,4 % vs 1,2 %), somnolence (2,4 % vs 1,2 %), étourdissements (2,3 % vs 0,7 %), vomissements (1,3 % vs 0,0 %), agitation (1,2 % vs 0,0 %), asthénie (1,1 % vs 0,5 %) et sécheresse de la bouche (1,1 % vs 0,2 %).

Incidence des effets indésirables lors d'études comparatives avec placebo

Le Tableau 2 précise l'incidence des effets indésirables qui sont survenus pendant le traitement chez 1027 patients déprimés recevant CELEXA à des doses variant entre 10 et 80 mg/jour lors d'études comparatives avec placebo dont la durée maximale était de 6 semaines. Les effets présentés dans le Tableau 2 sont ceux qui sont survenus chez 2 % ou plus des sujets traités par CELEXA et ceux dont l'incidence dans le groupe CELEXA était supérieure à l'incidence enregistrée dans le groupe placebo. Les effets indésirables signalés ont été classés selon la terminologie proposée dans le dictionnaire standard de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

Le médecin prescripteur doit savoir que ces statistiques ne peuvent pas servir à prédire l'incidence des effets indésirables dans un contexte normal de pratique médicale, lequel diffère des études cliniques sur le plan des caractéristiques des patients et d'autres facteurs. De même, les pourcentages cités ne peuvent pas être comparés aux statistiques émanant d'autres études cliniques portant sur des utilisations et des traitements différents, et auxquelles participaient des investigateurs différents. Par contre, les statistiques citées peuvent donner au médecin prescripteur une idée de la contribution relative des facteurs médicamenteux et non médicamenteux à l'incidence des effets indésirables au sein de la population étudiée.

Tableau 2 Effets indésirables survenus pendant le traitement* au cours d'études cliniques comparatives avec placebo

Appareil ou système / Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Citalopram (n=1027)	Placebo (n=426)
Corps entier		
Fatigue	5,2	3,1
Fièvre[1]	2,4	0,2
Système nerveux autonome		
Sécheresse de la bouche[1]	19,4	12,2
Diaphorèse	10,5	8,0
Systèmes nerveux central et périphérique		
Tremblements	8,4	6,3
Appareil digestif		
Nausées[1]	20,6	13,4
Diarrhée	8,1	5,4
Dyspepsie	4,3	3,5
Vomissements	3,9	2,6
Douleurs abdominales	3,1	2,1
Troubles psychiatriques		
Somnolence[1]	17,3	9,9
Anorexie[1]	4,2	1,6
Nervosité	3,6	3,5
Anxiété	3,3	2,1
Agitation[1]	2,4	0,7
Baisse de la libido[1]	2,2	0,2
Bâillements[1]	2,1	0
Appareil reproducteur – femme[2]		
Dysménorrhée (< 50 ans)	2,7	1,6

Appareil ou système / Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Citalopram (n=1027)	Placebo (n=426)
Appareil reproducteur – homme[3]		
Troubles de l'éjaculation[1]	6,2	1,1
Impuissance[3]	3,2	0,6
Appareil respiratoire		
Infection des voies resp. supérieures	5,1	4,7
Rhinite	4,9	3,3
Pharyngite	3,4	2,8
Sinusite[1]	2,4	0,2
Appareil urinaire		
Troubles mictionnels	2,3	2,1

*Les effets indésirables inclus sont ceux qui sont survenus chez au moins 2 % des sujets traités par CELEXA et dont l'incidence était plus élevée dans le groupe CELEXA que dans le groupe placebo.
[1]Fréquence significativement plus élevée dans le groupe citalopram ($p < 0,05$)
[2]Dénominateur utilisé : femmes seulement (n=623 pour CELEXA; n=245 pour le placebo)
[3]Dénominateur utilisé : hommes seulement (n=404 pour CELEXA; n=181 pour le placebo)

Les effets indésirables suivants étaient plus fréquents dans le groupe placebo que dans le groupe citalopram : asthénie, dorsalgie, céphalées, étourdissements, constipation, palpitations, insomnie, anomalie visuelle.

Effets indésirables les plus fréquents
Effets indésirables survenus chez les patients recevant CELEXA pendant les études cliniques à court terme comparatives avec placebo et dont l'incidence était d'au moins 10 % : nausées, sécheresse de la bouche, somnolence et diaphorèse (voir le Tableau 2).

Effets indésirables proportionnels à la dose
Le lien éventuel entre la dose de CELEXA et l'incidence d'un effet indésirable a été étudié dans une étude à doses fixes, à court terme et contrôlée par placebo dans laquelle les patients recevaient CELEXA dosé à 10, 20, 40 ou 60 mg/jour. L'incidence de la diarrhée, de la sécheresse de la bouche, de la fatigue, de l'insomnie, de la diaphorèse, des nausées et de la somnolence était proportionnelle à la dose.

Dysfonctions sexuelles associées aux ISRS chez l'homme et la femme
Bien que les dysfonctions sexuelles soient souvent inhérentes à la dépression et à d'autres troubles psychiatriques, de plus en plus de données indiquent que le traitement par les ISRS pourrait entraîner des effets indésirables d'ordre sexuel. En outre, il y a eu des cas de dysfonction sexuelle de longue durée, dont les symptômes ont persisté malgré l'arrêt du traitement par un ISRS. La question est toutefois difficile à étudier parce que les patients ne déclarent pas spontanément les symptômes de cette nature; on croit donc que les dysfonctions sexuelles associées aux ISRS sont sous-estimées.

Lors d'études cliniques à court terme et comparatives avec placebo, l'incidence de la diminution de la libido, des troubles de l'éjaculation (surtout le retard de l'éjaculation et l'absence d'éjaculation) et de l'impuissance chez les sujets de sexe masculin recevant CELEXA (n=404) se chiffrait respectivement à 3,7 %, à 6,2 % et à 3,2 %. Chez les femmes dépressives recevant CELEXA (n=623), l'incidence de la diminution de la libido et de l'anorgasmie était respectivement de 1,3 % et de 1,1 %. L'incidence de chacun de ces effets indésirables était ≤ 1 % chez les femmes et les hommes déprimés recevant un placebo.

Fluctuations pondérales
Chez les patients recevant CELEXA lors d'études cliniques comparatives, on a observé une perte pondérale d'environ 0,5 kg comparativement au statu quo dans le groupe placebo.

Diminution de la fréquence cardiaque
Selon les résultats d'analyses rétrospectives des tracés électrocardiographiques (ECG) de patients recevant CELEXA (n=779 < 60 ans et n=313 ≥ 60 ans) et de patients recevant un placebo (n=74 < 60 ans et n=43 ≥ 60 ans), CELEXA abaisse la fréquence cardiaque. Chez les patients âgés de moins de 60 ans, la diminution moyenne était d'environ 5 bpm alors que chez les patients âgés de 60 ans ou plus, la diminution moyenne était de l'ordre de 5 à 10 bpm. Après la baisse initiale, la fréquence cardiaque est restée plus basse, mais stable pendant de longues périodes (jusqu'à un an chez plus de 100 patients jeunes et chez plus de 50 patients âgés). L'effet a disparu dans un délai d'environ une semaine après l'interruption du traitement.

Dans une étude à doses fixes d'une durée de 6 semaines dont l'objectif était d'établir un lien entre la dose et la réponse, la diminution moyenne de la fréquence cardiaque oscillait entre 2 et 6 bpm dans l'éventail posologique de 20 à 60 mg/jour, mais l'effet ne semblait pas lié à la dose ni au sexe. Chez les patients recevant un placebo, la fréquence cardiaque est restée inchangée. Les différences de fréquence cardiaque entre les patients recevant CELEXA et les patients recevant un placebo étaient statistiquement significatives. Les paramètres de l'ECG, y compris l'intervalle QT, n'ont pas été modifiés.

Effets indésirables secondaires à l'abandon du traitement (ou à une diminution de la dose)
Des effets indésirables ont été signalés à l'arrêt du traitement par CELEXA (surtout après un arrêt brusque), notamment (liste non exhaustive) : étourdissements, rêves inhabituels, troubles sensoriels (entre autres, paresthésies et sensation de chocs électriques), agitation ou anxiété, indifférence émotionnelle, difficulté de concentration, céphalées, migraine, tremblements, nausées et/ou vomissements, troubles du sommeil (y compris insomnie et rêves intenses), confusion, diarrhée, palpitations, irritabilité, troubles visuels et diaphorèse ou tout autre symptôme qui pourrait être cliniquement important.

Ces symptômes sont généralement légers ou modérés et disparaissent d'eux-mêmes, mais ils peuvent être sévères et/ou persistants chez certains patients. Des symptômes associés à l'abandon du traitement ont également été signalés avec d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine.

Autres effets indésirables observés pendant l'évaluation de CELEXA avant la mise en marché
Les effets indésirables énumérés ci-après sont tous les effets indésirables fréquents qui ont été signalés pendant le développement de CELEXA (N=3652). Tous les effets signalés sont inclus, sauf ceux qui sont déjà énumérés au Tableau 2 et les effets que l'on a observés chez un seul patient. Il importe de souligner que même si les effets signalés sont survenus pendant le traitement par CELEXA, celui-ci n'est pas nécessairement en cause. Les effets indésirables fréquents sont classés selon le critère suivant :

- *fréquents :* effets indésirables qui sont survenus à une ou à plusieurs reprises chez au moins 1 patient sur 100;
- *occasionnels : effets indésirables qui sont survenus chez moins de 1 patient sur 100, mais chez au moins 1 patient sur 1000;*
- *rares : effets indésirables qui sont survenus chez moins de 1 patient sur 1000.*

Corps entier – Troubles généraux : *Fréquents :* symptômes pseudo-grippaux, trauma non pathologique, douleur. *Occasionnels :* intolérance à l'alcool, réaction allergique, allergies,

douleur thoracique, œdème, bouffées de chaleur, douleur aux jambes, malaises, frissons, syncope. *Rares :* œdème périphérique, mort subite, lésion traumatique.

Troubles cardiovasculaires : *Fréquents :* hypotension orthostatique, tachycardie. O*ccasionnels :* angine de poitrine, arythmies, bradycardie, insuffisance cardiaque, troubles vasculaires cérébraux, œdème déclive, extrasystoles, bouffées vasomotrices, hypertension, hypotension, infarctus du myocarde, ischémie du myocarde, ischémie périphérique. *Rares :* aggravation de l'hypertension, bloc de branche, arrêt cardiaque, trouble coronarien, anomalie de l'ECG, trouble cardiaque, phlébite, extrasystoles supraventriculaires.

Troubles des systèmes nerveux central et périphérique : *Fréquents :* migraine, paresthésies. *Occasionnels :* démarche anormale, ataxie, convulsions, dysphonie, dystonie, trouble extrapyramidal, hyperkinésie, hypertonie, hypoesthésies, hypokinésie, contractions musculaires involontaires, crampes dans les jambes, névralgie, trouble de l'élocution, vertiges. *Rares :* anomalie de la coordination, grand mal, hyperesthésies, ptose, perturbation sensorielle, stupeur.

Troubles du collagène : *Rares :* polyarthrite rhumatoïde.

Troubles endocriniens : *Rares :* goitre, gynécomastie, hypothyroïdie.

Troubles digestifs : *Fréquents :* flatulence. *Occasionnels :* colite, abcès dentaire, dysphagie, éructation, gastrite, gastro-entérite, trouble gastro-intestinal (non précisé), hémorroïdes, ptyalisme, bruxisme, mal de dents. *Rares :* appendicite, œsophagite, ulcère gastrique, reflux gastro-œsophagien, gingivite, stomatite, trouble dentaire, stomatite ulcéreuse.

Troubles de l'hématopoïèse et du système lymphatique : *Occasionnels :* anémie, épistaxis, leucocytose, purpura. *Rares :* trouble de la coagulation, hémorragie gingivale, granulocytopénie, hématome, leucopénie, lymphadénopathies, lymphocytose, embolie pulmonaire.

Troubles hépatiques et biliaires : *Occasionnels :* cholécystite, cholélithiase, augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase, augmentation du taux de SGPT. *Rares :* bilirubinémie, augmentation du taux de SGOT, ictère.

Troubles métaboliques et nutritionnels : *Fréquents :* perte d'appétit, perte pondérale, gain pondéral. *Occasionnels :* œdème des jambes, xérophtalmie. *Rares :* déshydratation, œdème, hypoglycémie, hypokaliémie, augmentation du taux de phosphatases alcalines, obésité, soif.

Troubles de l'appareil locomoteur : *Occasionnels :* arthralgie, arthrite, arthrose, dystonie, myasthénie, myalgies. *Rares :* trouble osseux, bursite, ostéoporose, atteinte tendineuse.

Cancer : *Rare :* cancer du sein chez la femme.

Troubles psychiatriques : *Fréquents :* rêves inhabituels, aggravation de la dépression, amnésie, apathie, confusion, dépression, difficultés de concentration, augmentation de l'appétit, trouble du sommeil, tentative de suicide. *Occasionnels :* anomalie de la pensée, agressivité, idées délirantes, dépersonnalisation, abus de drogues, toxicomanie, labilité émotionnelle, euphorie, hallucinations, augmentation de la libido, accès maniaque, névrose, réaction paranoïde, rêves morbides, psychose, dépression psychotique. *Rares :* réaction catatonique, hystérie, trouble de la personnalité.

Troubles de l'appareil reproducteur chez la femme : *Fréquents :* trouble de l'orgasme. *Occasionnels :* aménorrhée, douleur mammaire, lactation non puerpérale, ménorragie, trouble menstruel, syndrome prémenstruel, salpingite, grossesse non désirée, sécheresse vaginale, vaginite. *Rares :* gonflement des seins, hémorragie vaginale.

Troubles de l'appareil reproducteur chez l'homme : *Occasionnels :* trouble pénien, trouble

prostatique, trouble testiculaire.

Troubles immunitaires : *Occasionnels :* abcès, mycose, infection par herpès simplex, otite moyenne, infection virale. *Rares :* infection bactérienne, candidose, sepsis.

Troubles respiratoires : *Occasionnels :* bronchite, toux, dyspnée, pneumonie. *Rares :* asthme, bronchospasme, exacerbation des expectorations, laryngite, pneumopathie, trouble respiratoire.

Troubles de la peau et des phanères : *Fréquents :* prurit, éruption cutanée. *Occasionnels :* acné, alopécie, dermatite, peau sèche, eczéma, photosensibilisation, psoriasis, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculopapuleuse, décoloration de la peau, urticaire. *Rares :* cellulite, hyposudation, hypertrichose, mélanose, prurit anal.

Troubles sensoriels, visuels, auditifs et vestibulaires : *Fréquent :* trouble de l'accommodation. *Occasionnels :* conjonctivite, otalgie, douleur oculaire, mydriase, altération du goût, acouphènes. *Rares :* anomalie oculaire, kératite, photophobie.

Troubles urinaires : *Fréquent :* polyurie. *Occasionnels :* urines anormales, cystite, hématurie, pollakiurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, infection urinaire. *Rares :* dysurie, œdème facial, oligurie, néphrolithiase, douleur rénale.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques - enfants

Sans objet

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Autres effets indésirables observés pendant l'évaluation de CELEXA avant la mise en marché.

8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques - enfants

Sans objet.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Sans objet.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Après l'homologation de CELEXA, on a observé les effets indésirables suivants. Comme il s'agit de déclarations spontanées d'effets survenus au sein de populations dont on ne connaît pas la taille, il est impossible de faire une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un lien causal avec le traitement par le citalopram.

Tableau 3 – Effets indésirables déclarés spontanément

Appareil ou système	Effet indésirable
Troubles sanguins et lymphatiques	Éosinophilie, anémie hémolytique, pancytopénie, thrombocytopénie
Troubles immunitaires	Réaction anaphylactique, hypersensibilité
Troubles endocriniens	Hyperprolactinémie, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyponatrémie, hypokaliémie
Troubles psychiatriques	Trouble de l'orgasme (femmes), bruxisme, confusion, delirium, hypomanie, crise de panique, instabilité psychomotrice, syndrome de retrait, rêves inhabituels
Troubles du système nerveux	Acathisie, choréo-athétose, dyskinésie, trouble extrapyramidal, trouble moteur, myoclonies, syndrome malin des neuroleptiques, neuropathie, nystagmus, syndrome sérotoninergique, syncope, étourdissements, perturbation de l'attention, perturbation du goût
Troubles oculaires	Troubles visuels
Troubles cardiaques	Torsade de pointes, arythmie ventriculaire, arrêt cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, syndrome du QT long, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, mort subite
Troubles vasculaires	Hypotension orthostatique, vasodilatation
Troubles digestifs	Hémorragies digestives (y compris rectales), pancréatite, constipation
Troubles hépatobiliaires	Hépatite, anomalies des résultats de l'exploration fonctionnelle du foie
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Angiœdème, ecchymose, nécrolyse épidermique, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Rhabdomyolyse
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale aiguë
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires	Femmes : ménométrorragies, hémorragie post-partum* Hommes : priapisme, galactorrhée
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration	Fatigue, aggravation d'une maladie, pyrexie
Investigations	Diminution des concentrations de médicament, diminution du temps de prothrombine, augmentation des concentrations de médicament, augmentation du temps de prothrombine
Affections/états liés à la grossesse ou à l'accouchement ou périnatals	Avortement spontané/mort fœtale

** Cet événement a été rapporté pour la classe thérapeutique des ISRS/IRSN.*

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves
• Inhibiteurs de la monoamine oxydase : voir 2 CONTRE-INDICATIONS • Pimozide : voir 2 CONTRE-INDICATIONS

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Alcool
Bien que CELEXA n'ait pas potentialisé les effets de l'alcool sur la fonction cognitive et le rendement psychomoteur chez des volontaires, l'usage concomitant d'alcool et de CELEXA est déconseillé.

Cimétidine
CELEXA ne doit pas être administré à une doshje supérieure à 20 mg/jour chez les patients qui reçoivent de la cimétidine.

Médicaments agissant sur le système nerveux central (SNC)
On n'a pas étudié précisément les interactions entre le citalopram et d'autres médicaments agissant sur le SNC. Cela dit, comme le citalopram agit principalement sur le SNC, on doit, tout comme avec les autres ISRS, se montrer prudent lorsqu'on le prescrit en association avec d'autres agents d'action centrale.

Isoenzymes du cytochrome P450
Au moyen de modèles in vitro de microsomes hépatiques humains, on a démontré que la biotransformation du citalopram en déméthylcitalopram dépend à la fois des isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4 et, dans une moindre mesure, de l'isoenzyme CYP2D6. Des études ont également révélé que le citalopram entraîne une faible inhibition des isoenzymes CYP2D6 et CYP2C19 de même qu'une inhibition faible, voire négligeable, des isoenzymes CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 et CYP2E1. Bien que le citalopram risque peu d'être associé à des interactions médicamenteuses cliniquement significatives, la prudence est de rigueur lorsque le patient sous citalopram prend d'autres médicaments métabolisés principalement par la CYP2D6 et assortis d'un index thérapeutique étroit.

Une étude in vitro au moyen de microsomes hépatiques humains a démontré que le kétoconazole et l'oméprazole avaient ralenti la formation du déméthylcitalopram, métabolite du citalopram, de 45 à 60 % et de 75 à 85 %, respectivement, par rapport aux valeurs observées chez les témoins. Comme nous n'avons pas de données tirées d'études cliniques axées sur la pharmacocinétique et portant sur des doses multiples, on doit envisager le risque de diminution de la clairance du citalopram lorsque CELEXA est administré en concomitance avec un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, fluconazole ou érythromycine) ou un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19 (p. ex., oméprazole, esoméprazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine).

Chez les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de la CYP2C19, la dose maximale recommandée de CELEXA est de 20 mg/jour en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT.

En outre, lorsqu'on a administré une dose unique d'escitalopram en concomitance avec un traitement par la cimétidine (doses multiples), inhibiteur non spécifique du CYP, la plupart des paramètres pharmacocinétiques de l'escitalopram ont varié de façon significative. Sur le plan qualitatif, les voies métaboliques de l'escitalopram et du citalopram sont comparables, si bien

que le risque d'interaction devrait normalement être fort semblable pour ces deux substances. On peut donc extrapoler à partir d'études antérieures sur l'escitalopram.

Il est précisé dans diverses publications scientifiques que les principales composantes du jus de pamplemousse peuvent inhiber l'isoenzyme CYP3A4. Le citalopram est aussi métabolisé par d'autres isoenzymes qui ne sont pas affectées par le jus de pamplemousse, notamment la CYP2C19 et la CYP2D6.

Médicaments agissant sur la fonction plaquettaire (p. ex., AINS, AAS et autres anticoagulants)
La libération plaquettaire de sérotonine joue un rôle important dans l'hémostase. Les études épidémiologiques (études cas/témoins et études de cohortes) qui ont mis en évidence un lien entre la prise de psychotropes nuisant au recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies digestives hautes ont aussi montré que l'emploi concomitant d'un AINS, d'AAS ou d'autres anticoagulants pouvait accroître le risque hémorragique.

On a observé une modification des effets anticoagulants, y compris une augmentation des saignements, lorsqu'un ISRS ou un IRSN était administré en même temps que la warfarine. Aussi doit-on surveiller de près les patients sous warfarine qui amorcent ou cessent un traitement par CELEXA (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Saignements anormaux).

Médicaments qui allongent l'intervalle QT
Il est recommandé de surveiller l'ECG si CELEXA est administré en concomitance avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, Allongement de l'intervalle QT; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT et torsade de pointes; 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché; 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Cimétidine et Isoenzymes du cytochrome P450; et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT/QTc :

On doit soupeser minutieusement l'usage concomitant du citalopram et d'un autre médicament connu pour allonger l'intervalle QT/QTc afin de déterminer si les avantages du traitement l'emportent sur les risques éventuels. La liste qui suit ne se veut pas exhaustive; elle n'énumère que quelques-uns des médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou à une torsade de pointes. La classe chimique/pharmacologique est précisée si certains membres de la classe – mais pas forcément la totalité – ont été associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou à une torsade de pointes :

- antiarythmiques de classe IA (p. ex., procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex., propafénone);
- antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, venlafaxine), y compris des antidépresseurs tricycliques/tétracycliques (p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline);
- opioïdes (p. ex., méthadone);
- macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télithromycine, tacrolimus);
- quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- antipaludiques (p. ex., quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);

- dompéridone; antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT)3 (p. ex., ondansétron);
- inhibiteurs de tyrosine kinases (p. ex., sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- inhibiteurs des histone déacétylases (p. ex., vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

L'usage du citalopram doit être soupesé minutieusement chez le patient qui prend des médicaments pouvant perturber les taux d'électrolytes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Hyponatrémie), par exemple :

- diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et diurétiques apparentés;
- laxatifs et lavements;
- amphotéricine B;
- corticostéroïdes à forte dose.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase
L'administration concomitante d'un ISRS et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) a été associée à des réactions indésirables graves, parfois mortelles, notamment : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, et altération de l'état mental, y compris une agitation extrême progressant vers le delirium et le coma. Ces réactions ont aussi été signalées chez des patients qui avaient récemment mis fin à leur traitement par un ISRS et venaient d'amorcer un traitement par un IMAO. Dans certains cas, les symptômes étaient évocateurs d'un syndrome sérotoninergique ou du syndrome malin des neuroleptiques. Il est donc recommandé de ne pas prescrire CELEXA en association avec un IMAO (y compris le linézolide, antibiotique inhibant la monoamine oxydase de manière non sélective et réversible, ainsi que le bleu de méthylène, un IMAO) ou d'attendre 14 jours après l'arrêt d'un traitement par un IMAO avant d'amorcer un traitement par CELEXA De même, un délai d'au moins 14 jours après l'arrêt d'un traitement par CELEXA doit s'écouler avant le début d'un traitement par un IMAO (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, Inhibiteurs de la monoamine oxydase).

Agents sérotoninergiques
Vu le mode d'action du citalopram et le risque de syndrome sérotoninergique, on conseille la prudence lors de la prise de CELEXA en concomitance avec d'autres agents pouvant agir sur les voies sérotoninergiques, tels que le tryptophane, les triptans, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, le lithium, le millepertuis, le dextrométhorphane, les opioïdes (incluant la méthadone, la buprénorphine et le tramadol, le fentanyl et ses analogues, le tapentadol, la mépéridine et la pentazocine) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Toxicité sérotoninergique /syndrome malin des neuroleptiques [SMN]). L'utilisation concomitante de CELEXA et d'IMAO (y compris le linézolide et le bleu de méthylène) est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, Inhibiteurs de la monoamine oxydase).

Triptans (agonistes de la $5HT_1$)
On a signalé des cas de syndrome sérotoninergique mettant en jeu la vie du patient lors de l'emploi concomitant d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et de triptans. Si des motifs cliniques justifient la prise concomitante de CELEXA et d'un triptan, on recommande une étroite surveillance du patient, surtout en début de traitement et lors des augmentations de dose (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Toxicité sérotoninergique /Syndrome malin des neuroleptiques [SMN]).

Escitalopram (p. ex. CIPRALEX)
CELEXA est un racémate formé de *R*-citalopram et de *S*-citalopram; ce dernier constitue l'isomère actif. L'escitalopram (Cipralex) étant l'isomère actif du racémate, le citalopram (CELEXA), ces deux médicaments ne doivent pas être pris ensemble.

Autres médicaments
Aucune interaction pharmacodynamique n'a été notée lors des études cliniques où CELEXA était administré en concomitance avec des benzodiazépines (anxiolytiques/hypnotiques), des analgésiques (AINS et non-AINS), des antihistaminiques, des antihypertenseurs ou d'autres agents cardiovasculaires. Les interactions pharmacocinétiques entre le citalopram et ces médicaments n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques.

9.3 Interactions médicament-comportement

Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction.

Les études décrites dans la présente section ont été réalisées chez de jeunes volontaires en bonne santé, des hommes pour la plupart. En outre, certaines études, notamment celles qui portaient sur les interactions avec le métoprolol, la warfarine, la digoxine, l'imipramine et la lévomépromazine, utilisaient une dose unique de ces médicaments, alors que CELEXA était administré à plusieurs reprises afin d'atteindre un état d'équilibre. Nous n'avons donc pas de données recueillies chez des patients qui recevaient ces médicaments de façon continue à des doses thérapeutiques.

Tableau 4 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Médicament (marque/ dénomination commune)	**Source de la preuve**	**Effet**	**Commentaire clinique**
carbamazépine	EC	La carbamazépine, dont la dose a été portée à 400 mg/jour, a été administrée seule pendant 21 jours, puis en concomitance avec CELEXA (40 mg/jour) pendant 14 autres jours. CELEXA n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de carbamazépine, un substrat de l'isoenzyme CYP3A4, ni de son métabolite, l'époxyde de carbamazépine.	Comme la carbamazépine est un inducteur des enzymes microsomales, le risque d'augmentation de la clairance de CELEXA sous l'effet de l'administration de la carbamazépine doit être envisagé si les deux médicaments sont administrés en concomitance.

Médicament (marque/ dénomination commune)	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
cimétidine	EC	CELEXA a été administré à raison de 40 mg/jour pendant 29 jours. Au cours des 8 derniers jours de traitement, la cimétidine (400 mg, 2 fois/jour) a été ajoutée. En présence de cimétidine, un puissant inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 hépatique (inhibiteurs des CYP2D6, 3A4 et 1A2), la C_{max} et l'ASC de CELEXA ont augmenté respectivement de 39 % et 41 %.	La prudence s'impose lorsque de fortes doses de CELEXA et de cimétidine sont administrées simultanément. **La dose maximale recommandée de CELEXA est de 20 mg/jour chez le patient qui prend de la cimétidine en concomitance.**
escitalopram	T	L'escitalopram (Cipralex[MD]) est l'isomère actif du citalopram racémique (CELEXA).	On ne doit pas prendre ces deux médicaments en concomitance.
digoxine	EC	L'administration de CELEXA (40 mg/jour pendant 21 jours) a permis d'établir l'absence d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine (dose unique de 1 mg), mais les concentrations sériques de CELEXA étaient légèrement plus faibles en présence de digoxine.	
imipramine/ désipramine	EC	L'administration concomitante de CELEXA (40 mg/jour pendant 10 jours) et de l'imipramine, un antidépresseur tricyclique (dose unique de 100 mg), n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament. Cependant, en présence de CELEXA, la concentration de désipramine, le métabolite de l'imipramine, a augmenté d'environ 50 % et sa demi-vie a été prolongée. Les résultats indiquent que CELEXA ne fait pas obstacle à la déméthylation de l'imipramine en désipramine, mais il inhibe le métabolisme de la désipramine en son métabolite 2-hydroxy. L'imipramine et la désipramine sont des substrats de la CYP2D6.	On ignore la portée clinique de cette observation. L'administration concomitante de CELEXA et d'imipramine/de désipramine commande la prudence.

Médicament (marque/ dénomination commune)	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
kétoconazole	EC	L'administration concomitante de CELEXA (dose unique de 40 mg) et de kétoconazole (dose unique de 200 mg), puissant inhibiteur de la CYP3A4, a abaissé de 21 % la C_{max} du kétoconazole, mais n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de CELEXA.	
lévomépromazine	EC	L'administration concomitante de CELEXA (40 mg/jour pendant 10 jours) et de lévomépromazine (dose unique de 50 mg), inhibiteur de la CYP2D6, n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.	
lithium	EC	L'administration concomitante de CELEXA (40 mg/jour pendant 10 jours) et de lithium (30 mmol/jour pendant 5 jours) n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.	Cependant, comme le lithium peut augmenter la neurotransmission sérotoninergique, l'administration concomitante de ces deux médicaments commande la prudence.
métoprolol	EC	L'administration concomitante de CELEXA (40 mg/jour pendant 22 jours) et de métoprolol, un bêta-bloquant (dose unique de 150 mg), a doublé les concentrations plasmatiques de métoprolol. Cependant, l'effet du métoprolol, substrat de la CYP2D6, sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque n'a pas été modifié.	

Médicament (marque/ dénomination commune)	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
oméprazole	EC	Inhibiteur de la CYP2C19	L'administration concomitante d'oméprazole (30 mg 1 fois/jour pendant 6 jour), inhibiteur de la CYP2C19, et d'escitalopram (dose unique de 20 mg le 5e jour) a augmenté l'ASC et la C_{max} de l'escitalopram d'environ 50 % et 10 %, respectivement. Chez le patient qui prend un inhibiteur de la CYP2C19 en concomitance, la dose maximale recommandée de CELEXA est de 20 mg/jour à cause du risque d'allongement de l'intervalle QT.
pimozide	EC	Lors d'une étude croisée à double insu portant sur de jeunes adultes en bonne santé, une dose unique de 2 mg de pimozide, un antipsychotique, administrée en concomitance avec une dose de 40 mg de citalopram administrée 1 fois/jour pendant 11 jours a été associée à une augmentation moyenne d'environ 12 msec des valeurs de l'intervalle QTc au t_{max}, par comparaison à l'administration concomitante du pimozide et d'un placebo. On ignore le mécanisme qui sous-tend cette interaction pharmacodynamique apparente, qui ne s'accompagnait pas d'une interaction pharmacocinétique significative sur le plan clinique.	L'utilisation concomitante de CELEXA et de pimozide est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, Pimozide).
ritonavir	EC	Substrat de la CYP3A4	L'administration concomitante d'une dose unique de ritonavir (600 mg), substrat et puissant inhibiteur de la CYP3A4, et d'escitalopram (20 mg) n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.

Médicament (marque/ dénomination commune)	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
théophylline	EC	L'administration concomitante de CELEXA (40 mg/jour pendant 21 jours) et de théophylline, substrat de la CYP1A2 (dose unique de 300 mg), n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de la théophylline.	
triazolam	EC	L'administration concomitante de CELEXA (progression posologique vers 40 mg/jour pendant 28 jours) et de triazolam, substrat de la CYP3A4 (dose unique de 0,25 mg), n'a pas modifié significativement les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.	
warfarine	EC	L'administration de CELEXA (40 mg/jour pendant 21 jours) a permis d'établir l'absence d'effet sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie (temps de prothrombine) d'une dose unique de 25 mg de warfarine, substrat des CYP3A4 et CYP2C9.	

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Bien qu'il soit possible, en théorie, que des interactions pharmacocinétiques découlent de la prise du citalopram et de la consommation concomitante de jus de pamplemousse, la survenue d'une telle interaction est considérée comme improbable (voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Isoenzymes du cytochrome P450).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Millepertuis : L'administration concomitante du citalopram – tout comme d'autres ISRS – et du millepertuis peut donner lieu à des interactions pharmacodynamiques et ainsi entraîner des effets indésirables.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n’a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d’action

Le citalopram est un inhibiteur hautement sélectif et puissant du recaptage de la sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5-HT) dont les effets sur le recaptage neuronal de la noradrénaline

(NA) et de la dopamine (DA) sont minimes. L'effet antidépresseur serait attribuable à la capacité du médicament à potentialiser l'activité sérotoninergique dans le système nerveux central par l'inhibition du recaptage neuronal de la sérotonine. Chez le rat, un traitement prolongé (14 jours) par le citalopram n'a pas conduit à une tolérance à l'inhibition du recaptage de la sérotonine.

Le citalopram est un mélange racémique dont l'énantiomère S (+) assure les effets pharmacologiques. L'énantiomère R (-) contribue peu à l'activité du citalopram.

10.2 Pharmacodynamie

Le citalopram ne montre aucune affinité, ou alors une affinité très faible, pour un grand nombre de récepteurs, notamment les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} et 5-HT_2, les récepteurs dopaminergiques D_1 et D_2, les récepteurs adrénergiques α_1, α_2 et β, les récepteurs histaminergiques H_1, les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine ainsi que les récepteurs des benzodiazépines, de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et des opiacés.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Après l'administration d'une dose unique de citalopram (40 mg) par voie orale à des volontaires de sexe masculin en bonne santé, les concentrations sanguines maximales ont été atteintes dans un délai approximatif de 4 heures (variant de 1 à 6 heures). La biodisponibilité absolue du citalopram était d'environ 80 % (variant de 52 à 93 %) par rapport à la dose administrée par voie intraveineuse. La prise de nourriture n'exerce aucune influence sur l'absorption.

Distribution

Après une perfusion intraveineuse chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé, le volume apparent de distribution (Vd) ß était d'environ 12 L/kg (9 à 17 L/kg), ce qui dénote une distribution tissulaire marquée; lorsque le médicament était administré par voie orale, le Vd ß était d'environ 17 L/kg (variant de 14 à 21 L/kg). Le taux de fixation du citalopram et de ses métabolites déméthylés aux protéines du plasma humain est d'environ 80 %.

Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique et de doses multiples de citalopram sont linéaires et proportionnels à la dose dans l'éventail posologique de 10 à 60 mg/jour. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 1 à 2 semaines. Une dose quotidienne de 40 mg se traduit par une concentration plasmatique moyenne d'environ 83 ng/mL (n=114), les extrêmes étant de 30 et 200 ng/mL. Un traitement prolongé n'occasionne pas d'accumulation de citalopram. On n'a pas établi de relation nette entre les concentrations plasmatiques de citalopram et la réponse au traitement ou les effets indésirables.

Métabolisme

Le citalopram est métabolisé par le foie en déméthylcitalopram (DCT), en didéméthylcitalopram (DDCT), en oxyde-N-citalopram et en un dérivé désaminé de l'acide propionique. Des études in vitro ont démontré que le DCT, le DDCT et l'oxyde-N-citalopram inhibent aussi le recaptage neuronal de la sérotonine, mais ils sont moins sélectifs et moins puissants que la molécule mère et leur impact clinique est mineur. Le citalopram inchangé est le principal composé retrouvé dans le plasma.

Des études in vitro indiquent que la biotransformation du citalopram en déméthylcitalopram dépend à la fois des isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4 et, dans une moindre mesure, de l'isoenzyme CYP2D6. Une dose initiale de 10 mg est recommandée chez les métaboliseurs

lents au niveau de la CYP2C19 (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Métaboliseurs lents au niveau de la CYP2C19).

Élimination

La demi-vie d'élimination ($t_{½β}$) du citalopram est d'environ 37 heures (extrêmes : 30 et 42 heures), ce qui autorise la recommandation d'une seule prise quotidienne. La clairance plasmatique systémique (Cl_s) du citalopram est de 0,33 L/min. Le citalopram est principalement éliminé par le foie (85 %) et, dans une moindre mesure, par les reins. Environ 12 % (extrêmes : 6 et 21 %) de la dose quotidienne sont excrétés dans les urines sous forme de citalopram inchangé.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** Celexa n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir 1.1 Enfants).
- **Personnes âgées :** Des sujets âgés (4 hommes et 7 femmes, âgés de 73 à 90 ans) ont reçu une dose de 20 mg/jour de citalopram pendant 3 à 4 semaines. Chez ces sujets âgés, on a observé des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre élevées (106 ng/mL), une demi-vie prolongée (1,5 à 3,75 jours) et une diminution de la clairance (0,08 à 0,3 L/min). L'élévation des concentrations plasmatiques de citalopram est survenue à un âge plus bas chez la femme que chez l'homme. Au sein de cette population de patients, on recommande des doses plus faibles et une dose maximale plus faible de citalopram (voir 7.1.4 Personnes âgées; et 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Personnes âgées).
- **Insuffisance hépatique :** Les paramètres pharmacocinétiques du citalopram ont été comparés chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique (3 femmes et 6 hommes, âgés de 41 à 60 ans) et chez 12 volontaires de sexe masculin en bonne santé (âgés de 21 à 43 ans). Chez les insuffisants hépatiques, on a observé une demi-vie du citalopram environ 2 fois plus longue (83 heures vs 37 heures), une augmentation de 61 % des concentrations de citalopram à l'état d'équilibre et une diminution de 37 % de la clairance du citalopram administré par voie orale. Ainsi, en présence d'insuffisance hépatique, on doit utiliser le citalopram avec prudence et prescrire une dose maximale plus faible (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique, Insuffisance hépatique et 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance hépatique).
- **Insuffisance rénale :** Chez des patients qui présentaient une insuffisance rénale légère ou modérée (4 femmes et 3 hommes, âgés de 30 à 55 ans), le citalopram a été éliminé plus lentement que chez 12 volontaires de sexe masculin en bonne santé (âgés de 21 à 43 ans), la demi-vie étant de 49 heures vs 37 heures. Cependant, une insuffisance rénale légère ou modérée n'a pas eu d'influence marquée sur la cinétique du citalopram. À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée sur le traitement prolongé par le citalopram en présence d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $<$ 20 mL/min).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les comprimés CELEXA doivent être conservés dans un endroit sec, à la température ambiante, entre 15 et 30 °C.

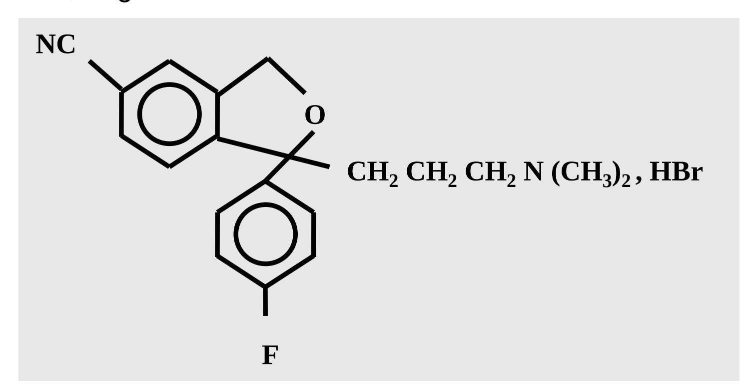
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Bromhydrate de citalopram
Nom chimique :	bromhydrate de (RS)-1-[3-(diméthylamino)propyl]-1-(*p*-fluorophényl)-5-phtalancarbonitrile
Formule moléculaire et	$C_{20}H_{22}BrFN_2O$
masse moléculaire :	405,35 g/mol
Formule de structure :	
Propriétés physicochimiques	
Description :	Substance cristalline, blanche ou blanchâtre, ne dégageant qu'une odeur très légère
Point de fusion :	185 à 188°C
pH :	5,5 à 6,5 (0,5 % *p/v* dans l'eau)
pKa :	9,5 (microtitrage)
Solubilité :	Eau (peu soluble) Éthanol (soluble) Chloroforme (facilement soluble) Éther (très peu soluble)
Coefficient de partage :	Log P (octanol/tampon phosphate de pH 7,4) – 1,57

La formule moléculaire et la masse moléculaire du citalopram (libre) sont : $C_{20}H_{21}FN_2O$ 324,44 g/mol

Le citalopram est un mélange racémique (50/50) des énantiomères *S* (+) et *R* (-).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'études

Voir 14.2 Résultats des études.

14.2 Résultats des études

L'efficacité de CELEXA dans le traitement de la dépression a été établie dans 5 études comparatives avec placebo chez des patients souffrant de dépression majeure selon les critères du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-III ou du DSM-III-R). La réponse au traitement a été évaluée selon les résultats obtenus sur l'échelle de dépression de Hamilton (HAMD) et/ou l'échelle de dépression de Montgomery-Åsberg (MADRS), ainsi que l'échelle d'impression globale clinique CGI (*Clinical Global Impression*). Sur les échelles HAMD et MADRS, on évaluait le score total, certains items individuels et le pourcentage de répondeurs (la réponse se définissait comme une baisse du score total d'au moins 50 % par rapport aux valeurs de départ sur les échelles HAMD/MADRS).

Dans le cadre d'une étude à doses fixes d'une durée de 6 semaines dont l'objectif était de déterminer le lien entre la dose et la réponse, les patients ont reçu CELEXA à 10, 20, 40 ou 60 mg/jour ou un placebo (n=129 à 131 par groupe). Chez les patients recevant 40 et 60 mg/jour, on a augmenté la dose graduellement sur une période de 4 et 8 jours respectivement. L'étude a révélé que les doses de 40 et 60 mg/jour étaient significativement plus efficaces que le placebo, mais la dose de 60 mg/jour ne s'est pas avérée plus efficace que la dose de 40 mg/jour. On n'a pas observé de différence statistiquement significative entre les doses plus faibles et le placebo, sauf dans les résultats obtenus sur l'échelle MADRS; sur cette échelle, le pourcentage de répondeurs était significativement plus élevé dans les groupes CELEXA que dans le groupe placebo.

Dans une étude à doses variables d'une durée de 4 semaines, 85 % des patients déprimés répondaient aux critères de la mélancolie. À l'admission, 89 et 91 patients ont été répartis de façon aléatoire dans les groupes CELEXA et placebo, respectivement. Cette étude est la seule où les hommes étaient plus nombreux que les femmes (64 % vs 36 %). La dose initiale de CELEXA, 20 mg/jour, pouvait être augmentée jusqu'à concurrence de la dose maximale tolérée ou de la dose maximale de 80 mg/jour. Chez les patients recevant CELEXA, on a observé une amélioration significativement plus marquée que chez les patients recevant un placebo. À la semaine 4, la dose quotidienne moyenne était de 63 mg et 52 % des patients recevaient la dose de 80 mg/jour.

Dans une étude à doses fixes d'une durée de 6 semaines, les patients ont reçu CELEXA à 20 ou 40 mg/jour, ou un placebo (n=64 à 70 par groupe). Chez les patients recevant CELEXA à 40 mg/jour, on a noté une amélioration significativement plus marquée que chez les patients recevant un placebo. La différence entre la dose la plus faible de CELEXA et le placebo n'était pas significative.

Dans le cadre d'une autre étude à doses fixes d'une durée de 6 semaines, les patients ont reçu CELEXA à 20 ou 40 mg/jour, ou un placebo (n=88 à 97 par groupe). Bien que l'amélioration observée ait été légèrement plus marquée chez les patients du groupe CELEXA que chez ceux du groupe placebo, les différences entre les groupes recevant un traitement actif et le groupe témoin n'ont pas atteint le seuil de significativité statistique en raison d'un taux élevé de réponse obtenu dans le groupe placebo, c'est-à-dire d'une amélioration substantielle au sein de ce groupe.

On a réalisé une étude à doses variables d'une durée de 6 semaines chez des sujets déprimés âgés (l'âge moyen des hommes et des femmes était respectivement de 75 et 77 ans) afin de déterminer l'effet antidépresseur et l'innocuité de CELEXA au sein de ce sous-groupe. Le nombre de patients recevant CELEXA était de 98 et le nombre de patients recevant un placebo, de 51. En vertu du protocole, les patients pouvaient être inclus dans l'étude malgré un score de départ sur l'échelle HAMD plus bas que le score généralement admis (≥ 18 dans les études cliniques). Cependant, seul un faible pourcentage de patients avaient un score sur

l'échelle HAMD inférieur à 18 au départ. La dose de CELEXA est passée de 10 mg/jour au départ à un maximum de 30 mg/jour. Chez les patients recevant CELEXA, comparativement aux patients recevant un placebo, on a enregistré une amélioration significativement plus marquée. La dose finale de CELEXA se chiffrait à 10, 20 et 30 mg/jour chez 5 %, 51 % et 44 % des patients, respectivement.

L'efficacité de CELEXA dans la prévention des rechutes a été évaluée dans le cadre de 2 études au long cours. Les patients déprimés qui répondaient à CELEXA pendant la période initiale de 6 ou 8 semaines de traitement symptomatique (doses fixes de 20 ou 40 mg/jour dans une étude et doses variables de 20 à 60 mg/jour dans la deuxième étude) étaient répartis de façon aléatoire dans un groupe poursuivant le traitement ou un groupe recevant un placebo. Le nombre de patients recevant CELEXA était de 257 et le nombre de patients recevant un placebo, de 116. Dans les 2 études, chez les patients qui ont poursuivi le traitement par CELEXA comparativement à ceux qui ont reçu un placebo, on a observé un taux de rechute significativement plus bas au cours des 6 mois subséquents. Dans le cadre de l'étude à doses fixes, les taux de rechute étaient comparables pour les doses de 20 et 40 mg/jour, soit 10 % et 12 % respectivement. Parmi les patients traités par un placebo, le taux de rechute s'élevait à 31 %. Dans l'étude à doses variables, le taux de rechute était de 14 % et de 24 % dans les groupes CELEXA et placebo respectivement. Bien que la majorité des patients (76 %) aient poursuivi le traitement par CELEXA à 20 ou 40 mg/jour pendant la majeure partie de l'étude, certains patients ont reçu 60 mg/jour (dose non recommandée) alors que quelques patients ont reçu une dose inférieure à 20 mg/jour.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n’est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë
La DL_{50} du citalopram varie entre 900 et 1700 mg/kg pour la voie orale et entre 38 et 74 mg/kg pour la voie intraveineuse. Cependant, on a aussi observé quelques décès dans l'éventail posologique de 400 à 600 mg/kg, ce qui indique une courbe dose-réponse très plate au chapitre de la mortalité. Les signes de toxicité étaient la sédation et les tremblements, et des convulsions sont survenues à des doses voisines des valeurs de la DL_{50} ou supérieures à celle-ci.

Tableau 5 - DL_{50} chez la souris et le rat (mg/kg de poids corporel)

Espèce	Sexe	Voie d'administration i.v.	orale	i.p.	s.c.	i.m.
Souris	Mâle	72 ± 9	1140 ± 190	220 ± 9	534 ± 71	> 400
	Femelle	74 ± 10	900 ± 120	207 ± 20	-	-
Rat	Mâle	40 ± 4	1710 ± 292	157 ± 27	1950 ± 364	> 400
	Femelle	38 ± 7	1426 ± 554	133 ± 17	-	-

On a effectué plusieurs études chez le chien pour évaluer les effets toxiques éventuels de doses uniques de citalopram sur l'appareil cardiovasculaire. Au cours de ces études, aucun signe de cardiotoxicité n'a été mis en évidence, mais des convulsions tonico-cloniques ont été

observées après l'administration par voie orale de 20 à 40 mg/kg et après une perfusion intraveineuse lente de 20 à 24 mg/kg. La concentration plasmatique critique pour les convulsions a été établie à environ 1950 ng/mL.

Effets cardiovasculaires
Le citalopram a bloqué les canaux hERG d'expression hétérologue dans des cellules d'ovaire de hamster chinois transfectées à une CI50 de 4 µM.

Chez des chiens conscients, l'administration par voie orale d'une dose unique de 5 mg/kg de citalopram a causé des fluctuations prononcées de la pression sanguine et de la fréquence cardiaque. L'administration d'une dose de 10 mg/kg a causé une tachycardie et une augmentation de la pression sanguine. Le tracé électrocardiographique (ECG) est demeuré inchangé.

Chez des chats anesthésiés, l'administration par voie orale d'une dose unique de 35 mg/kg a eu pour effet de diminuer les paramètres suivants : pression sanguine moyenne, tension télédiastolique du ventricule gauche, contractilité, performance cardiaque, volume systolique et débit cardiaque. Les anomalies du tracé ECG étaient une altération de la conduction, des changements de rythme et une inversion de l'onde T chez 2 des 6 chats.

Convulsions, arythmies et décès chez le chien
Des études de toxicité menées chez le chien ont révélé que l'administration de citalopram avait entraîné des arythmies ventriculaires mortelles. Par conséquent, on a entrepris des études pour élucider le mécanisme de cet effet et déterminer sa pertinence chez l'humain.

Les études ont montré que, chez le chien, :

- la perfusion par voie intraveineuse (i.v.) de citalopram dosé à 20 mg/kg a entraîné des convulsions. À cette dose, les concentrations sanguines de citalopram atteignaient 1950 ng/mL. En présence de diazépam, également perfusé par voie i.v., on pouvait augmenter la dose de citalopram perfusé jusqu'à concurrence de 70 mg/kg (6800 ng/mL). Des convulsions et des décès sont aussi survenus lorsque les concentrations plasmatiques de citalopram excédaient 1950 ng/mL après l'administration par voie orale.
- la perfusion par voie i.v. de didéméthylcitalopram dosé entre 5 et 22 mg/kg a causé un allongement de l'intervalle QT. À la dose de 5 mg/kg correspondaient des concentrations sanguines de 300 ng/mL du métabolite. L'allongement de l'intervalle QT était proportionnel à la dose.
- lorsqu'on a perfusé simultanément du citalopram dosé à 20 mg/kg et du didéméthylcitalopram dosé à 5 mg/kg (en présence de diazépam pour éviter les convulsions), 5 chiens sur 9 sont morts d'une fibrillation ventriculaire. À ces doses correspondaient des concentrations plasmatiques de citalopram et de didéméthylcitalopram de 1950 ng/mL et de 300 ng/mL, respectivement.

Comme le montre le tableau ci-dessous, on observe une différence substantielle entre le chien et l'humain quant aux concentrations plasmatiques du citalopram et de son métabolite à la dose thérapeutique recommandée.

Traitement	Chien Fibrillation ventriculaire	Patients Concentrations à l'état d'équilibre après une dose de 40 mg/jour de citalopram
citalopram, 20 mg/kg **plus** didéméthylcitalopram, 5 mg/kg	1950 ng/mL 300 ng/mL	83 ng/mL 5,2 ng/mL

Toxicité chronique

On a effectué des études de toxicité comportant notamment l'administration quotidienne de citalopram pendant une période maximale de 26 semaines chez la souris et de 52 semaines chez le rat et le chien. Dans les études sur l'innocuité à long terme du médicament, la surveillance des concentrations plasmatiques a permis d'établir que les animaux avaient été exposés à des concentrations moyennes de citalopram atteignant environ 1200 ng/mL (chien et rat) et 2900 ng/mL (souris) ainsi qu'à des concentrations substantielles de déméthylcitalopram (jusqu'à environ 1800 ng/mL [rats], 600 ng/mL [chien] et 1150 ng/mL [souris]) et de didéméthylcitalopram (jusqu'à environ 650 ng/mL [rat], 600 ng/mL [chien] et 300 ng/mL [souris]).En plus de troubles fonctionnels et comportementaux caractéristiques d'une stimulation exagérée de la 5-HT (p. ex., hyperactivité, tremblements, rigidité de la queue, mydriase, consommation moindre de nourriture et gain pondéral moindre), deux effets liés au traitement – l'infiltration lipidique du foie et l'induction d'une lipoïdose (vacuolisation des lymphocytes) – ont été mis en évidence chez les rongeurs. Les deux effets étaient réversibles. En outre, une dégénérescence rétinienne et une atrophie testiculaire ont été mises en évidence chez le rat.

Toxicocinétique

Les concentrations plasmatiques ont été déterminées dans plusieurs études de toxicité chronique. Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus dans quelques-unes de ces études.

Espèce	Étude	Dose mg/kg	CT[a] ng/mL	DCT[b] ng/mL	DDCT[c] ng/mL
Rat[d]	Toxicité, p.o. 12 mois (nourriture)	32	mâles 330 femelles 334	474 391	246 204
		60	mâles 690 femelles 826	989 862	497 290
		120	mâles 1163 femelles 1286	1947 1655	758 577
Chien[e]	Toxicité, p.o. 12 mois (capsules)	1	19	22	95
		3	350	170	314
		8	1218	586	574
Humain	Doses multiples, p.o., 6 semaines	0,3	39	13	3,7
		0,6	83	28	5,2
		0,9	121	41	6,3

a : citalopram; b : déméthylcitalopram; c : didéméthylcitalopram; d : valeur moyenne à 52 semaines;
e : 2 heures après la dose – semaine 52 (groupes recevant 1 et 3 mg/kg), semaine 57 (groupe recevant 8 mg/kg)

Les données indiquent que les concentrations plasmatiques de citalopram ainsi que celles du métabolite déméthylé sont considérablement plus élevées chez l'animal que chez l'humain. La dose approximative de 0,9 mg/kg chez l'humain correspond à une dose de 60 mg/jour, et la dose de 0,6 mg/kg correspond à la dose maximale actuellement recommandée en clinique (40 mg/jour). Les concentrations plasmatiques de la molécule mère, observées chez les rats et les chiens aux doses maximales, sont environ 10 fois plus élevées chez les animaux que chez l'humain, alors que les concentrations du métabolite didéméthylé sont presque 100 fois plus élevées. Chez le rat, la concentration maximale sans effet observé n'a pu être établie dans le cadre de l'étude; à faible dose, on a noté une vacuolisation minime des hépatocytes avec infiltration lipidique, de même qu'une accumulation de cellules spumeuses dans les poumons. Les changements étaient réversibles. Chez le chien, la concentration maximale sans effet observé était de 3 mg/kg.

Infiltration lipidique du foie chez les rongeurs
L'infiltration lipidique du foie a été observée pour la première fois au cours d'une étude menée chez des rats recevant par gavage de 8 à 32 mg/kg/jour de citalopram pendant 3 mois. Le traitement a donné lieu à une infiltration lipidique du foie liée à la dose chez tous les rats mâles. Un tel effet ne s'est pas manifesté chez les rates, peu importe la dose administrée. Chez les rats mâles, on a aussi noté une infiltration lipidique dans une étude de 4 semaines, mais seulement à une dose considérablement plus élevée (> 160 mg/kg). Chez les rates, on n'a observé qu'une infiltration lipidique minime à la dose de 200 mg/kg/jour.

Phospholipoïdose chez les rongeurs
La phospholipoïdose, qui a été observée chez les rongeurs, est une accumulation anormale de phospholipides dans les cellules phagocytaires et les cellules qui catabolisent les membranes biologiques, par exemple les macrophages des alvéoles pulmonaires et les leucocytes circulants (surtout les lymphocytes).

La phospholipoïdose a été observée au cours d'une étude de 52 semaines chez le rat recevant une dose quotidienne de citalopram de 120 mg/kg. On a relevé une légère vacuolisation des lymphocytes périphériques au cours d'une étude de 26 semaines chez la souris recevant une dose de 100 mg/kg/jour. Les deux effets ont disparu en 3 à 4 semaines.

Dégénérescence/atrophie rétinienne chez le rat
Dans l'étude de cancérogénicité chez le rat, on a observé une légère augmentation proportionnelle à la dose de l'opacité du cristallin uniquement chez les mâles. En outre, on a noté une fréquence et une gravité accrues de dégénérescence et d'atrophie rétiniennes dans le groupe recevant du citalopram fortement dosé (80 mg/kg/jour). L'incidence était plus élevée chez les femelles, mais on comptait plus de survivants parmi les femelles que parmi les mâles. Selon une analyse effectuée par un pathologiste indépendant, les altérations rétiniennes étaient fort probablement attribuables à une dilatation de la pupille causée par le médicament (mydriase), laquelle augmenterait le risque de lésions rétiniennes chez le rat albinos, prédisposé par sa photosensibilité.

Atrophie testiculaire chez le rat
Dans une étude de toxicité d'une durée de 52 semaines chez le rat, le citalopram a été associé à une atrophie testiculaire aux doses de 60 et de 120 mg/kg/jour.

Cancérogénicité : Aucun signe de potentiel cancérigène n'a été relevé au cours d'études comportant l'administration quotidienne de citalopram à raison de 40 à 240 mg/kg (pendant 1½ an) chez la souris et de 8 à 80 mg/kg (pendant 2 ans) chez le rat. On a observé une incidence accrue du cancer de l'intestin grêle chez les rats recevant 8 et 24 mg/kg/jour de

citalopram, mais pas chez les rats recevant 80 mg/kg/jour.

Génotoxicité : Le citalopram n'a exercé aucune activité mutagène dans la plupart des tests in vitro (tests d'Ames dans des cultures de *Salmonella*; test d'aberration chromosomique dans des cultures de lymphocytes humains; test de mutation génique dans des cultures de cellules de lymphome murin L5178Y) et des tests in vivo (test du micronoyau; synthèse d'ADN non programmée). Cependant, le citalopram s'est révélé mutagène lors de certains tests in vitro (test d'Ames dans des cultures de *Salmonella* et test sur des cellules pulmonaires de hamster chinois).

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Le citalopram n'a pas influencé la capacité reproductrice chez des rats qui recevaient des doses atteignant 16 mg/kg/jour (mâles) et 32 mg/kg/jour (femelles).

Dans les études de tératologie menées chez le rat, on a observé des effets sur le produit de la conception lorsque la mère recevait des doses toxiques. Des effets toxiques minimes sur le développement ont été enregistrés à la dose de 32 mg/kg/jour. Ces effets étaient notamment une faible incidence de résorptions, une légère réduction du poids des fœtus et des ratons, ainsi qu'un retard léger, mais réversible, de l'ossification et du développement postnatal.

Dans une étude chez le lapin, la dose minimale toxique chez la mère a été établie à 4,8 mg/kg/jour. À partir de 16 mg/kg/jour, des décès ont été enregistrés. Aucun effet sur le développement embryo-fœtal n'a été relevé à la dose maximale évaluable (16 mg/kg/jour).

Lors d'une étude sur le développement embryo-fœtal menée chez le rat, on a administré du citalopram par voie orale à raison de 32, 56 ou 112 mg/kg/jour à des rates gravides, pendant la période d'organogenèse; la forte dose – environ 27 fois plus élevée, compte tenu de la surface corporelle (mg/m^2), que la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH), à savoir 40 mg/jour – a diminué la croissance et la survie embryo-fœtales, en plus d'accroître l'incidence des anomalies fœtales (cardiovasculaires et squelettiques, notamment). Cette dose s'est révélée toxique pour la mère également (manifestations cliniques, gain de poids moindre). La dose sans effet sur le développement, soit 56 mg/kg/jour, est environ 9 fois plus élevée, en mg/m^2, que la DMRH. Dans une seconde étude sur le développement embryo-fœtal réalisée chez le rat au moyen de doses comparables, on n'a pas noté d'augmentation des anomalies fœtales.

Lors d'une étude chez le lapin, on n'a pas observé d'effet délétère sur le développement embryo-fœtal à des doses ayant atteint 16 mg/kg/jour, soit approximativement 5 fois, en mg/m^2, la DMRH. Bref, on a observé des effets tératogènes à une dose toxique pour la mère lors d'une étude sur le développement embryo-fœtal chez le rat, mais on n'a pas pu confirmer cette observation lors d'une seconde étude menée chez le rat ni lors d'une étude réalisée chez le lapin.

On a administré du citalopram (4,8, 12,8 ou 32 mg/kg/jour) à des rates à partir de la fin de la gestation jusqu'à celle du sevrage; chez les petits des mères traitées par la dose la plus forte – équivalant à environ 5 fois, en mg/m^2, la DMRH – on a noté une mortalité accrue des ratons au cours des 4 premiers jours de vie et un retard de croissance persistant. La dose sans effet toxique, à savoir 12,8 mg/kg/jour, est approximativement 2 fois plus élevée, en mg/m^2, que la DMRH. On a relevé des effets semblables sur la mortalité et la croissance de la progéniture de femelles traitées pendant toute la gestation et au début de la lactation par des doses ≥24 mg/kg/jour, soit environ 4 fois, en mg/m^2, la DMRH. La dose sans effet toxique n'a pas été déterminée dans cette étude.

Fertilité

Des études chez l'animal ont montré qu'à des concentrations bien supérieures à celles que l'on

obtient chez l’humain, le citalopram diminuait l’indice de fertilité, l’indice de grossesse et le taux d’implantation, et entraînait des anomalies du sperme.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrCELEXAMD

Comprimés de bromhydrate de citalopram

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **CELEXA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **CELEXA**.

Pour quoi CELEXA est-il utilisé?

CELEXA est utilisé pour soulager les symptômes de la dépression chez les adultes. Votre médecin continuera de vous évaluer pour déterminer si CELEXA est toujours sûr et efficace pour vous si vous le prenez pendant une longue période.

Comment CELEXA agit-il?

Considéré comme un antidépresseur, CELEXA appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS).

CELEXA agit en augmentant le taux d'une substance chimique appelée « sérotonine » dans le cerveau.

Quels sont les ingrédients dans CELEXA?

Ingrédient médicinal : bromhydrate de citalopram

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, cellulose microcristalline, copovidone, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, glycérine, hypromellose, lactose monohydraté, polyéthylèneglycol 400, stéarate de magnésium.

CELEXA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés contenant 10 mg, 20 mg ou 40 mg de citalopram (sous forme de bromhydrate de citalopram).

Ne prenez pas CELEXA si :

- vous êtes allergique au bromhydrate de citalopram;
- vous êtes allergique à n'importe lequel des autres ingrédients de CELEXA ou à l'un des composants du contenant;
- vous prenez aussi du pimozide, médicament utilisé pour le traitement de la schizophrénie;
- vous prenez actuellement ou avez pris récemment un antidépresseur appelé « inhibiteur de la monoamine oxydase » comme du sulfate de phénelzine, de la tranylcypromine ou du moclobémide, ou d'autres inhibiteurs de la monoamine oxydase comme le linézolide, le bleu de méthylène ou la sélégiline;
- on vous a dit que vous avez un allongement de l'intervalle QT (anomalie de l'activité électrique du cœur) ou vous avez reçu un diagnostic de « syndrome du QT long congénital ».

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CELEXA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des problèmes cardiaques.
- avez un diabète : CELEXA pourrait compliquer le contrôle de votre taux sanguin de sucre (glycémie).
- avez des problèmes de foie ou de rein.
- avez ou avez déjà eu des crises épileptiques.
- avez ou avez déjà eu des épisodes maniaques ou un diagnostic de trouble bipolaire.
- recevez une électroconvulsivothérapie (électrochocs).
- avez un problème de coagulation ou on vous a dit que vous avez un faible taux de plaquettes.
- avez des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT/QTc (anomalie de l'activité électrique du cœur);
- avez des déséquilibres électrolytiques (p. ex. de faibles taux sanguins de potassium, de magnésium ou de calcium) ou des problèmes qui pourraient en causer (p. ex. des vomissements, une diarrhée, une déshydratation).
- avez eu récemment une fracture ou encore, on vous a dit que vous souffrez d'ostéoporose ou que vous avez des facteurs de risque d'ostéoporose.
- prenez ou avez pris des médicaments (sur ordonnance ou en vente libre) au cours des 14 derniers jours, surtout des inhibiteurs de la monoamine oxydase, du pimozide, tout autre antidépresseur, des triptans (antimigraineux), du lithium, des opioïdes (pour la douleur ou dépendance) ou des médicaments contenant du tryptophane.
- avez l'habitude de consommer de l'alcool et/ou des drogues.
- prenez du millepertuis, un produit naturel utilisé pour le traitement de la dépression.

Autres mises en garde à connaître

- Il est important que vous discutiez régulièrement avec votre médecin pour lui dire comment vous vous sentez pendant que vous prenez CELEXA.
- CELEXA ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Apparition ou aggravation de problèmes émotifs ou comportementaux

Quand vous commencerez à prendre CELEXA ou que votre dose sera modifiée, il se peut que vous vous sentiez moins bien plutôt que mieux. Des sentiments d'agitation, d'anxiété, d'hostilité ou d'impulsivité peuvent apparaître ou s'aggraver.

Automutilation et suicide

Les idées et comportements suicidaires surviennent à n'importe quel âge, mais pourraient être plus probables chez les 18 à 24 ans. Si vous songez à vous faire du mal ou à vous tuer à n'importe quel moment, contactez votre médecin ou allez à un hôpital **immédiatement**. Ces pensées risquent davantage de surgir si vous avez déjà envisagé de vous faire du mal ou de vous tuer. Si vous avez déjà eu ces pensées, dites-le à votre médecin. De cette façon, il vous surveillera plus étroitement pendant que vous prenez CELEXA.

Il serait peut-être bon de parler de votre dépression à un proche ou à un ami. Invitez-le à lire ce dépliant. Vous pourriez aussi lui demander de vous avertir s'il perçoit une aggravation de votre état ou s'inquiète d'un changement dans votre comportement. Demandez de l'aide médicale s'il remarque une aggravation.

Activation d'épisodes maniaques

Si vous avez ou avez déjà eu des épisodes maniaques ou si vous avez reçu un diagnostic de trouble bipolaire, dites-le à votre médecin. CELEXA doit être utilisé avec prudence si vous avez déjà eu des épisodes maniaques. Certains patients atteints d'un trouble bipolaire (aussi appelé « dépression maniaque ») peuvent entrer en phase maniaque lorsqu'ils commencent à prendre CELEXA. Parlez-en à votre médecin si vous avez des symptômes maniaques comme une activité physique excessive, un comportement hyperactif ou une pensée accélérée, plus d'énergie, des difficultés à dormir, des pensées qui se bousculent, un comportement imprudent, une joie ou une irritabilité excessives, une plus grande abondance ou rapidité de parole.

Saignements

Avant de prendre CELEXA, informez votre médecin de tout problème de coagulation que vous pourriez avoir, y compris un faible taux de plaquettes. Les médicaments de la classe dont fait partie CELEXA peuvent augmenter le risque de saignements, tels que les saignements de nez, les ecchymoses (bleus), voire des hémorragies mortelles. Ces saignements sont plus probables si vous avez déjà eu des problèmes de coagulation ou si vous prenez d'autres médicaments connus pour agir sur la coagulation. Demandez à votre médecin quels médicaments pourraient augmenter le risque de saignements.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir, dites-le à votre médecin avant de prendre CELEXA. Vous ne devez pas prendre CELEXA si vous êtes enceinte à moins que vous ayez discuté des risques avec votre médecin et décidé avec lui que vous devriez le prendre. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez CELEXA, dites-le immédiatement à votre médecin. Si vous prenez CELEXA en fin de grossesse, vous pourriez avoir des saignements vaginaux abondants peu de temps après l'accouchement.

Effets sur les nouveau-nés

Quelques nouveau-nés dont la mère avait pris un médicament comme CELEXA durant leur grossesse ont eu des problèmes à la naissance. Ces problèmes ont nécessité une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire ou une alimentation par gavage. Voici une

liste de symptômes possibles :

- difficulté à s'alimenter et/ou à respirer;
- peau bleuâtre;
- convulsions;
- variations de la température corporelle;
- vomissements;
- faible taux sanguin de sucre (glycémie);
- tension ou relâchement excessif des muscles;
- réflexes vifs;
- tremblements;
- énervement;
- irritabilité;
- difficultés de sommeil et pleurs constants.

Dans la plupart des cas, la mère avait pris un tel médicament durant le troisième trimestre de sa grossesse. Ces symptômes sont causés par le médicament lui-même ou l'arrêt soudain du traitement. En général, ces symptômes disparaissent avec le temps. Cependant, si votre bébé a n'importe lequel de ces symptômes, communiquez avec votre médecin le plus rapidement possible.

Hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN)

Si vous prenez CELEXA en fin de grossesse, votre nouveau-né pourrait souffrir d'une maladie pulmonaire grave appelée « hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né » (HTAPPN). Cette maladie provoque des difficultés respiratoires chez le nouveau-né peu de temps après la naissance. Sa respiration peut être plus rapide et sa peau peut être bleuâtre. Ces symptômes apparaissent généralement dans les 24 heures suivant la naissance. Si cela arrive à votre nouveau-né, obtenez de l'aide médicale immédiatement.

Allaitement

Si vous allaitez ou pensez le faire, dites-le à votre médecin. CELEXA passe dans le lait maternel. On ne sait pas si c'est sécuritaire pour votre bébé. Vous ne devez pas allaiter votre bébé si vous prenez CELEXA à moins que votre médecin et vous-même en ayez discuté et décidé que vous devriez courir ce risque.

Effets sur l'activité électrique du cœur

CELEXA exerce sur l'activité électrique du cœur un effet connu sous le nom d'allongement de l'intervalle QT/QTc (anomalie de l'activité électrique du cœur). Le rythme cardiaque peut s'en trouver perturbé (arythmies/dysrythmies) et ainsi entraîner des étourdissements, des palpitations (sensation de battements cardiaques rapides, très forts ou irréguliers), un évanouissement ou un arrêt cardiaque et la mort. Ces problèmes sont plus probables chez les patients qui présentent des facteurs de risque, comme une maladie cardiaque ou une crise cardiaque, ou qui prennent certains médicaments pouvant interagir avec l'activité du cœur. Si vous avez des symptômes d'un rythme cardiaque perturbé (fréquence ou rythme cardiaques anormaux), comme des étourdissements, des palpitations (sensation de battements

cardiaques rapides, très forts ou irréguliers), un évanouissement, ou des convulsions, vous devez obtenir une aide médicale immédiate.

Toxicité sérotoninergique

La toxicité sérotoninergique est aussi connue sous le nom de syndrome sérotoninergique. CELEXA peut causer ce syndrome rare mais potentiellement mortel, lequel peut entraîner de graves changements dans la façon dont votre cerveau, vos muscles et votre appareil digestif fonctionnent. Un syndrome sérotoninergique peut apparaître si vous prenez CELEXA avec certains antidépresseurs ou antimigraineux.

Voici les symptômes possibles d'une toxicité sérotoninergique :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- secousses, contractions ou rigidité musculaires, réflexes trop vifs, perte de coordination;
- battements cardiaques rapides, variations de la pression sanguine;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, sautes d'humeur, perte de conscience et coma.

Effets sur la fonction sexuelle

La prise de médicaments comme CELEXA pourrait causer des symptômes de dysfonction sexuelle. Dans certains cas, ces symptômes persistent après l'arrêt du traitement par CELEXA. Si vous avez des symptômes sexuels comme une diminution du désir, de la performance ou de la satisfaction, parlez-en à votre médecin.

Risque de fracture

Prendre CELEXA peut augmenter votre risque de fracture si vous êtes âgé, atteint d'ostéoporose ou particulièrement vulnérable aux fractures. Vous devez faire très attention pour éviter les chutes, en particulier si vous avez des étourdissements ou si votre pression sanguine est basse.

Glaucome à angle fermé

CELEXA peut causer une dilatation de la pupille, ce qui peut déclencher une crise aiguë de glaucome chez le patient dont les angles oculaires sont étroits. Un examen des yeux avant le début du traitement par CELEXA pourrait vous aider à déterminer si vous risquez de développer un glaucome à angle fermé. Obtenez une aide médicale d'urgence si :

- vous avez des douleurs aux yeux;
- votre vue change;
- vos yeux ou le pourtour de vos yeux enflent ou deviennent rouges.

Conduite automobile ou utilisation de machines

CELEXA peut nuire à votre capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Vous ne devez pas conduire ni manier de machines tant que vous ne connaissez pas les effets de CELEXA sur vous. Ne conduisez pas ni n'utilisez de machines si CELEXA nuit à votre capacité de le faire en toute sécurité.

Symptômes de retrait

Contactez votre médecin avant d'arrêter de prendre CELEXA ou d'en réduire la dose. Si vous arrêtez de prendre CELEXA ou en réduisez la dose soudainement, ou si vous ratez une dose, vous pourriez avoir les symptômes suivants : étourdissements, perturbations du sommeil, rêves inhabituels, troubles sensoriels comme une sensation de chocs électriques, agitation, anxiété, maux de tête, tremblements, nausées, vomissements. Si vous avez ces symptômes ou tout autre symptôme, parlez-en à votre médecin immédiatement. Il ajustera peut-être la dose de CELEXA pour atténuer vos symptômes.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves
N'utilisez pas CELEXA si vous prenez ou avez pris récemment : • un inhibiteur de la monoamine oxydase comme la phénelzine, la tranylcypromine, le moclobémide ou la sélégiline, du linézolide (antibiotique) ou du bleu de méthylène (par voie intraveineuse); • du pimozide.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec CELEXA :

- les médicaments qui traitent les perturbations du rythme cardiaque (antiarythmiques);
- les antipsychotiques pour le traitement de la schizophrénie;
- les opioïdes (pour la douleur, une dépendance ou l'anesthésie) comme la méthadone, la buprénorphine, le tramadol, le fentanyl, le tapentadol, la mépéridine ou la pentazocine;
- les médicaments pour le traitement des infections;
- les médicaments pour le traitement des nausées et des vomissements;
- les médicaments contre le cancer;
- les médicaments contre l'asthme;
- les diurétiques (médicaments qui font uriner);
- la carbamazépine pour le traitement des convulsions;
- d'autres ISRS, p. ex., Cipralex^MD (escitalopram) ou tout autre antidépresseur (p. ex. imipramine, désipramine);
- le lithium pour le traitement d'un trouble de l'humeur;
- le tryptophane comme somnifère ou pour le traitement de l'anxiété;
- la cimétidine pour les problèmes d'acidité;
- les triptans (p. ex., le sumatriptan, le zolmitriptan, le naratriptan) pour la migraine;
- le fluconazole, le kétoconazole, l'itraconazole pour le traitement des infections fongiques;
- l'érythromycine pour le traitement des infections;
- la warfarine pour la prévention des caillots sanguins;
- l'oméprazole pour le traitement des problèmes d'estomac;
- les plantes médicinales, telles que le millepertuis;

- certains médicaments pouvant agir sur la coagulation sanguine et augmenter les saignements, tels que les anticoagulants oraux (p. ex., la warfarine, le dabigatran), l’acide acétylsalicylique (p. ex., l’aspirine) et d’autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., l’ibuprofène);
- certains médicaments employés pour calmer la toux, comme le dextrométhorphane.

Évitez de consommer de l'alcool pendant que vous prenez CELEXA.

Comment prendre CELEXA

- Prenez CELEXA exactement comme votre médecin vous a dit de le faire.
- Avalez les comprimés entiers avec de l’eau. Ne les mâchez pas.
- Vous pouvez prendre CELEXA avec ou sans nourriture.
- Prenez CELEXA 1 fois/jour, à la même heure chaque jour.
- Continuez de prendre CELEXA même si vous ne vous sentez pas mieux. Il peut s'écouler plusieurs semaines avant que le médicament agisse, et l'amélioration peut être graduelle.
- Continuez de prendre CELEXA tant que votre médecin vous le recommande. N'arrêtez pas de prendre CELEXA soudainement même si vous vous sentez mieux, à moins que votre médecin l'exige.
- N’augmentez jamais la dose de CELEXA que votre médecin vous a prescrite.
- Suivez toutes les directives de votre médecin.

Dose habituelle

La dose habituelle est un comprimé de 20 mg, 1 fois par jour. Votre médecin pourrait vous prescrire une dose plus faible si vous êtes âgé, si vous avez des problèmes de foie ou dans d’autres situations.

Surdosage

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de CELEXA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d’un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l’absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose, prenez la dose suivante au moment habituel. Ne prenez pas une double dose pour compenser.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CELEXA?

Voici quelques-uns des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez CELEXA. Si vous avez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Voici ces effets secondaires possibles :

- Fatigue
- Sécheresse de la bouche
- Transpiration excessive
- Tremblements
- Nausées
- Diarrhée
- Somnolence
- Trouble de l'éjaculation

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est sévère	**Dans tous les cas**	
PEU FRÉQUENTS			
Saignements : ecchymoses (bleus) ou saignements de la peau, du nez ou d'autres régions, qui durent plus longtemps que d'habitude.		**X**	
Manie : hyperactivité physique, comportementale ou mentale, trop-plein d'énergie, perturbation du sommeil, pensées qui se bousculent, imprudences, joie ou irritabilité excessives, abondance ou rapidité de parole		**X**	
RARES			
Saignements digestifs : vomissements de sang ou sang dans les selles		**X**	
Glaucome à angle fermé (augmentation de la pression dans l'œil, changements visuels, comme vision floue ou brouillée) **:** douleur oculaire, changements visuels, enflure ou rougeur des yeux ou du pourtour des yeux			**X**

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est sévère	**Dans tous les cas**	
Faible taux de sodium dans le sang : fatigue, faiblesse, confusion s'accompagnant de douleurs, de raideurs ou d'un manque de coordination musculaires		X	
Toxicité sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques (divers symptômes causés par un taux élevé de sérotonine dans l'organisme) **:** combinaison de la plupart ou de la totalité des symptômes suivants : confusion, agitation, transpiration, tremblements, frissons, forte fièvre, hallucinations, secousses musculaires, rigidité musculaire, sentiment d'être très agité ou irritable, battements cardiaques rapides. Le problème peut s'aggraver au point de causer une perte de conscience.			X
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) **:** sentiment d'être chancelant, transpiration, frissons et moiteur, irritabilité ou impatience, confusion, battements cardiaques rapides, sensation de tête légère ou d'étourdissement, nausées, convulsions.		X	
TRÈS RARES			
Trouble du foie : nausées, vomissements, perte d'appétit avec démangeaisons, jaunissement de la peau ou des yeux, et urines foncées		X	
Crises convulsives : perte de conscience avec tremblements incontrôlables			X
Apparition ou aggravation de problèmes émotifs ou comportementaux : anxiété, hostilité ou impulsivité **Acathisie :** sensation d'agitation et incapacité de rester assis ou debout sans bouger		X	
Automutilation et suicide : vous pensez à vous faire du mal ou à vous tuer.			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est sévère	**Dans tous les cas**	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Perturbation du rythme cardiaque (fréquence ou rythme cardiaque anormal[e]) **:** étourdissements, palpitations (sensation de battements cardiaques rapides, très forts ou irréguliers), évanouissement, convulsions			**X**
Hémorragie post-partum (saignements vaginaux abondants peu de temps après l'accouchement) **:** saignements vaginaux excessifs après l'accouchement.		**X**	
Réactions cutanées graves : éruption cutanée, rougeur de la peau, cloques sur les lèvres, dans les yeux ou la bouche, peau qui pèle, fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures.			**X**
Symptômes après l'arrêt du traitement ou une réduction de la dose : étourdissements, perturbations du sommeil, rêves inhabituels, troubles sensoriels comme une sensation de chocs électriques, agitation, anxiété, maux de tête, tremblements, nausées, vomissements.		**X**	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Comme tout autre médicament, CELEXA doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants. Conservez vos comprimés à la température ambiante (15 à 30 °C), dans un endroit sec.

Pour en savoir davantage au sujet de CELEXA :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant http://www.lundbeck.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-586-2325.

Le présent dépliant a été rédigé par Lundbeck Canada Inc.

Dernière révision 2022, 04, 05